

**IATROGENE LUNGENKRANKHEITEN
UNTER DER BESONDEREN BERÜCKSICHTIGUNG
DER HYDANTOINLUNGE**

Andreas Hofmann

—
1974
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551927_0057

ZENTRAALKRANKENHAUS GAUTING

(Direktor: Prof. Dr. H. Blaha)

IATROGENE LUNGENKRANKHEITEN UNTER DER
BESONDEREN BERÜCKSICHTIGUNG DER HYDANTOINLUNGE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Andreas Hofmann
aus München

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Blaha

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Dezember 1974

Für die
Hofmänner und Butz





I N H A L T

=====

A) EINLEITUNG

B) ALLGEMEINE PRINZIPIEN UND MECHANISMEN IATROGENER KRANKHEITEN

- 1) Der Arzt als Verursacher
- 2) Der Patient als Wirtsorganismus
- 3) Die Rolle der Schädlichkeiten
 - a) Nicht-arzneimittelbedingte Schäden
 - Physikalische Behandlungsmethoden
 - Physikalisch-chemische Behandlungsmethoden
 - Chirurgische Schäden
 - b) Arzneimittelbedingte Schäden
 - toxische Effekte
 - pharmakologische Effekte
 - Allergisch-hyperergische Reaktionen
 - Medikamente mit direkten und indirekten Nebenwirkungen

C) IATROGENE LUNGENKRANKHEITEN

- 1) Schäden durch physikalische Behandlungsmethoden
 - a) Ödeme nach Infusionen
 - b) Schäden nach Bronchoskopie
 - c) Ultraschallschäden
- 2) Schäden durch physikalisch-chemische Behandlungsmethoden
 - a) Sauerstoffschäden
 - b) Kontrastmittelschäden

- 3) Schäden im Gefolge chirurgischer Maßnahmen
 - a) Luft-, Öl-, Fremdkörperembolien
 - b) Aktivierung einer Lungen-Tbc nach Teilresektion des Magens
 - c) Iatrogene Pleuraempyeme durch Punktionen und OP.
 - d) Komplikationen nach Pleurabiopsie
 - e) Pneumothorax nach intrakardialer Injektion
- 4) Arzneimittelbedingte Lungenveränderungen
 - a) indirekt schädigende Medikamente
 - Antibiotica
 - Corticoide
 - Ödeme nach ungeschickter Digitalismedikation
 - Appetitzügler
 - Ganglienblocker
 - b) direkt schädigende Medikamente
 - aa) Schäden allergischer Genese
 - Asthma
 - "Pituitary Snuff"
 - Löfflersyndrom
 - Periarteriitis nodosa
 - systematischer Lupus erythematosus
 - bb) Lungenschäden nicht-allergischer Genese
 - Thrombosen und Embolien
 - Ödeme
 - Fibrotische Syndrome

D) DAS BEISPIEL HYDANTOIN

- 1) Allgemeine Hydantoin-Nebenwirkungen
- 2) MOORE's Untersuchung
 - Fallbeschreibung
 - Methode
 - Ergebnis
- 3) Eigene Untersuchung zur Überprüfung
 - Material
 - Methode
 - Ergebnis
- 4) Vergleich der beiden Untersuchungen
- 5) Diskussion
 - a) Die allgemeine Wirkung des Hydantoin im Körper
am Beispiel der Gingivahyperplasie.
 - aa) Zahlenmäßige Zusammenhänge
 - Abhängigkeit von der Epilepsie als solcher
 - Abhängigkeit vom Alter
 - Abhängigkeit vom Geschlecht
 - Abhängigkeit von Dosis und Behandlungsdauer
 - bb) Histologisches Bild der Gingivahyperplasie
 - cc) Pathogenese der Gingivahyperplasie
- 6) Kann eine sichere Aussage über den Zusammenhang
Hydantoin - Lungenfibrose gemacht werden?

E) ZUSAMMENFASSUNG

F) ERGEBNIS UND WERTUNG DER UNTERSUCHUNG

IATROGENE LUNGENKRANKHEITEN UNTER DER BESONDEREN BERÜCKSICHTIGUNG DER "HYDANTOINLUNGE".

A) EINLEITUNG

Nach einer Statistik von David M. SPAIN (1967) sind von den 1.000 Betten eines Krankenhauses zu jedem beliebigen Zeitpunkt etwa 50 Betten mit Patienten belegt, die an den Folgen einer chemotherapeutischen Behandlung leiden. Dabei sind noch nicht einmal diejenigen berücksichtigt, die wegen diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen - sei es durch chirurgische oder irgendwelche andere instrumentelle Eingriffe - behandelt werden.

1958 berichtete SELBERG über die Ergebnisse einer mikroskopischen Kontrolle von 12.000 Obduktionen im Laufe von 10 Jahren, wonach er 121 iatrogen bedingte Todesfälle feststellen konnte: Darunter waren

- 65 Infusions- bzw. Transfusionsschäden
- 28 akut nekrotisierende Colitiden nach Antibiotikagaben
- 10 Mykosen der inneren Organe
- 6 tödliche Arzneimitteldiosynkrasien
- 6 hämorrhagische Diathesen nach Thromboseprophylaxe
- 6 Impfschäden
- 1 Magenwandnekrose mit Perforation nach Cortisontherapie.

Die verschiedenen Ursachen seien im Laufe der 10 Jahre (1947 - 57) starken Schwankungen unterworfen gewesen, jedoch habe er eine eindeutige Zunahme der Mykosen und Colitiden feststellen können.

Aus diesen beiden Beispielen, sowie aus zahlreichen Veröffentlichungen in der medizinischen Fachliteratur wird ersichtlich, welche immer bedeutender werdende Rolle die Frage der Nebenwirkungen von Medikamenten und der iatrogenen Schäden überhaupt spielt.

Dem Verständnis dieser Krankheiten liegt die Feststellung zugrunde, daß es kein Medikament mit einer einzigen Wirkung, und keinen Patienten mit einer einzigen Art der Reaktion gibt. Die Frage, warum nun gerade ein bestimmtes Medikament in gleicher Dosierung und Applikation bei dem einen schädliche Auswirkungen hat, während es bei dem anderen ohne Nebenwirkungen bleibt, hängt von der Relation der Faktoren *A r z t*, *P a t i e n t* und *S c h ä d l i c h - k e i t e n* (also Medikamente und ärztliche Maßnahmen) ab, d.h., Arzt und Schweregrad der Komplikationen stehen in Beziehung zu Art und Menge der Applikation, dem angeborenen oder erworbenen Gesundheitszustand bzw. den Abwehrkräften des Patienten und den schädlichen Mitteln und Maßnahmen.

Allgemein können wir mit SPAIN feststellen, daß bei iatrogenen Krankheiten der Patient den Wirtsorganismus darstellt, der in der modernen Behandlung einer Fülle von Arzneimitteln, Kathedern, Biopsien, Kontrastfüllungen, Bestrahlungen und chirurgischen Eingriffen ausgesetzt ist, während der Arzt die Rolle des "Verursachers" spielt.

Welche Prinzipien und Mechanismen liegen nun den durch die drei obengenannten Faktoren hervorgerufenen Schäden im Einzelnen zugrunde?

DER ARZT ALS "VERURSACHER".

Der Arzt trägt in besonderem Maße Verantwortung für die Erprobung und Anwendung neuartiger Behandlungsmethoden und Medikamente. Die Contergankatastrophe machte deutlich, welche Vorsicht bei neuen Mitteln geboten ist, mögen sie auch noch so gewissenhaft getestet sein. SPAIN bezeichnet eine kritiklose Einstellung neuartigen medizinischen Errungenschaften gegenüber als pseudowissenschaftliche Haltung.

DER PATIENT ALS WIRTSORGANISMUS

Die verschiedenen Reaktionsweisen verschiedener Patienten auf ein und dasselbe Mittel versucht man heute aufgrund molekularer und genetisch bedingter Mechanismen zu klären. Transduktion und Transformation sollen zur Bildung von Bakterienstämmen führen können, die eine vererbte Resistenz gegenüber bestimmten Heilmitteln haben.

Auch angeborene Enzymdefekte können die Wirkung eines Medikaments stark beeinflussen. Zum Beispiel wurde festgestellt, daß die individuell unterschiedliche Inaktivierungsschwierigkeit von INH mit der verschiedenartig ausgeprägten Fähigkeit, INH enzymatisch abzubauen, zusammenhängt (DEVADATTA 1960). Man nimmt an, daß der Azetylierungsprozeß die Ursache dieser Störung ist. Als weitere Beispiele seien die Primachinüberempfindlichkeit mancher Menschen angeführt (= Hämolyse neigung bei Primacingabe aufgrund von Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel in den Erythrozyten), sowie hypophosphatämische Vitamin-D-refraktäre Rachitis oder ein Mangel an Intrinsicfaktor, der Vitamin B₁₂-Malabsorption zur Folge hat.

Zahlreiche erworbene Krankheiten und Organdefekte sind die Ursache unterschiedlicher Resorptionsgeschwindigkeit, Verwertung und Ausscheidung von Medikamenten. Eine Vorschädigung von Leber oder Niere durch chronische Leiden etwa kann eine normalerweise sichere medikamentöse Therapie vollkommen zu ihrem Gegenteil verkehren.

Schließlich beeinflussen auch Alter und Geschlecht die Reaktionsweisen des Körpers auf ärztliche Maßnahmen. So kann, wie SPAIN berichtet, bei älteren Menschen mit fortgeschrittener Arteriosklerose eine Epiduralanästhesie in der üblichen unbedenklichen Dosis auf tieferliegende Hirnabschnitte wirken und so Lähmungen oder Kreislaufversagen verursachen.

Am Rande sei noch erwähnt, daß auch psychische Faktoren, wie Suggestion, die Wirkung eines Medikaments beeinflussen können. BEECHER (1955) stellte ungefähr 35 t o x i s c h e Nebenwirkungen von Plazebos zusammen, wovon die häufigsten Lethargie (50% von 72 Fällen), Kopfschmerzen, Schweregefühl (18% von 77 Fällen), Müdigkeit (18% von 55 Fällen) und Schläfrigkeit (10% von 72 Fällen). Neben diesen funktionellen Störungen werden auch organische Veränderungen, wie Dermatitis exfoliativa beobachtet (WOLF und PINSKY).

ROLLE DER SCHÄDLICHKEITEN PRINZIPIEN UND MECHANISMEN.

Den beiden uns bekannten Werken über iatrogene Krankheiten zufolge (TURNER: "Iatrogene Pathologie" und SPAIN: "Iatrogene Krankheiten") kann eine grobe Unterteilung in arzneimittelbedingte und nichtarzneimittelbedingte Schäden vorgenommen werden.

Unter die nichtarzneimittelbedingten Schäden fallen einmal die durch physikalische Behandlungsmethoden hervorgerufenen Nebenwirkungen, d.h., Läsionen durch Ultraschall und ionisierende Strahlen.

Ultraschall wirkt nach COWDEN und ABELL (1963) über drei verschiedene Mechanismen am Gefäß- und Nervensystem, nämlich thermisch, chemisch und - Überwiegend - mechanisch, wobei sich je nach Intensität Hyperämie, Anämie und Nekrose entwickeln. (BRETTSCHEIDER 1952).

Dagegen scheint der Mechanismus der weitaus häufigeren und deshalb wichtigeren Strahlenschäden noch nicht vollends geklärt. Wahrscheinlich liegt eine nicht ganz gleichmäßige Absorption der Strahlenenergie durch das Gewebe zugrunde. So können große Energiemengen auf kleine Gewebsbezirke treffen und umschriebene Veränderungen auslösen. Diese Veränderungen sind wahrscheinlich die Folge von Störungen intrazellulärer Enzymsysteme und von Chromosomenschädigungen, wobei dann durch

Mutationen und veränderte Chromosomen die Zellteilung beeinflusst wird. Das Ausmaß des Schadens hängt vom Grad der Durchlässigkeit des Gewebes, von der Strahlenmenge und von der Bestrahlungsdauer ab. Sofortwirkungen bestehen in Hemmung der Zellteilung und Zelltod, andere Schäden werden durch morphologische Veränderungen und Funktionsstörungen der Zelle ohne Zelltod hervorgerufen.

Zum zweiten besteht eine Gefahr schädlicher Auswirkungen auf den Patienten auf physikalisch-chemischem Behandlungsgebiet, als da sind Schädigungen durch Sauerstoffgaben und künstliche Beatmung, Nebenwirkungen öligler und radioaktiver Kontrastmittel auf verschiedene Organ- und Gefäßsysteme, sowie Komplikationen, die im Gefolge von Bluttransfusionen und Lokal- bzw. Allgemeinnarkose auftreten. Wir wollen auf die Mechanismen dann genauer eingehen, wenn wir die schädlichen Auswirkungen dieser Methoden auf die Lunge untersuchen. Gleiches gilt für die Schäden, die durch - wie wir es einmal nennen wollen - mehr "chirurgische" Manipulationen, also Punktionen, Biopsien und Kathedrisierungen oder durch Verschleppung von Bakterien oder Krebszellen während operativer Eingriffe hervorgerufen werden.

Die wohl häufigste Ursache iatrogenen Krankheiten sind jedoch direkte oder indirekte Nebenwirkungen von Arzneimitteln, wie die Fülle von diesbezüglichen Publikationen beweist. An Mechanismen wären einmal die **t o x i s c h e n** Effekte infolge relativer oder absoluter Überdosierung zu nennen, wobei absolute Überdosierung entweder durch die Verabreichung einer zu großen Menge, oder durch außergewöhnlich starke Kumulation normaler Dosen hervorgerufen werden kann: z.B. Blutungsneigung nach Gabe einer absoluten Überdosis von Antikoagulantien oder Arrhythmie nach starker Digitaliskumulation. Eine relative Überdosierung kann - trotz sachgemäßer Dosierung - bei gestörter Nierenfunktion, chronischem Leberleiden oder bei Störungen des Elektrolytgleichgewichts entstehen (z.B. Digitalisintoxikation bei Hypokaliämie).

Zum zweiten sind toxische Wirkungen, völlig unabhängig von der Überdosierung, oft eine Folge der pharmakologischen Wirkung eines Medikaments. So muß etwa die Bedeutung der Blutdrucksenkenden Ganglienblocker mit ihrer Wirkung auf andere Stellen des Organismus (Obstipationsneigung, orthostatische Beschwerden) abgewogen werden.

Die allergisch-hyperergischen Reaktionen auf Medikamente können, im Gegensatz zu den toxischen Effekten, schon durch geringe Mengen eines Allergens hervorgerufen werden. Dennoch kann auch eine relative Überdosierung zu einer allergischen Reaktion führen: Wenn beispielsweise Patienten mit einem Nierenversagen Streptomycin bekommen, steigt dessen Spiegel im Blut so hoch an, daß sie nicht nur toxische, sondern nicht selten auch allergische Reaktionen zeigen (DAVIS 1969). Ein Schema, nach ERDMANN (1960) modifiziert, möge zur Orientierung dienen. Die Kästchen in der Reihenfolge von links nach rechts bedeuten:

Übergeordnete Teilgebiete der klinischen Allergie - Allergieauslösender Faktor (= Allergen) - Reaktionen des Organismus auf die verschiedenen Allergene (mit Beispielen) - und schließlich ganz rechts - experimentelle Entsprechungen zu den einzelnen Allergieformen.

	"Allergen"	Art d. allergischen Reaktion	Experimentelle Entsprechungen
Immunhämatologie	Medikamente (Autoantikörper)	Hämatolog. Allergie in Blut und Knochenmark	Exp. Immunpathologie
	Medikamente Trophoallergene	allerg. Dermatosen (Säuglingsekzem, Kontaktdermatitis, Urtikaria, Berufsekzem)	exp. Dermatitis direkt PKR Hautteste
Iatrogene Anaphylaxie	Fremdseren	Serumkrankheit (einfache SK, beschleunigte Reaktion anaphylakt. Schock)	exp. SK, Arthusphänomen anaph. Schock
	Medikamentehaptene	Arzneimittelallergie (Penizillin, Streptomycin, Barbiturate, Hg, Aspirin usw.)	Hauttestung mit Medikamenten
"Atopie"	Impfstoffe	Impfallergie, (Imphenzephalitis, Polyneuritis, Tuberkulinallergie)	BCG-Test Tuberkulinall. Lokalreaktionen
	z.B. Hausallergene	Asthma bronchiale Allergikum	exp. Asthma Inhalationsteste
Immunpathologie	bakterielle- und Virusinfekte	Infektallergie (Tuberkulose, Glomerulonephritis)	Tuberkulinprobe Askariden- Hauttest Masugi- Nephritis

Biochemisch lassen sich nach GELL und COOMBS (1968) folgende vier Mechanismen der Allergieentstehung klassifizieren:

- TYP I: Anaphylaktische Überempfindlichkeit vom Soforttyp, die durch Reagin-Antikörper hervorgerufen wird.
- TYP II: Überempfindlichkeit, die gegen Gewebs- oder Zellantikörper gerichtet ist: Autoallergie
- TYP III: Überempfindlichkeit vom Arthustyp, hervorgerufen durch Präzipitinantikörper.
- TYP IV: Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Tuberkulintyp, hervorgerufen durch Lymphozyten ohne zirkulierende Antikörper (Spätreaktion).

Nach einer gröberen Einteilung (TURNER 1970) werden bei den arzneimittelbedingten allergisch-hyperergischen Entzündungen lediglich Sofort- und Spätreaktionen unterschieden. Bei den Sofortreaktionen kommt es innerhalb der ersten 48 Stunden nach Applikation der auslösenden Substanz zu lokalen allgemeinen (Anaphylaxie) oder nur flüchtigen (Urtikaria, Angioneurotisches Syndrom) Erscheinungen, während die Spätreaktion mit lokal unterschiedlichen Dermatoseformen (Kontaktdermatitis, Exantheme) oder mit der Serumkrankheit entsprechenden Allgemeinreaktionen einhergeht. Eine Immunantwort mit Bildung von Antikörpern auf den Reiz eines bestimmten Medikaments hin muss jedoch nicht notwendigerweise zu klinischen Zeichen führen. So bilden wahrscheinlich alle Patienten, die mit Penizillin behandelt werden, spezifische Antikörper, ebenso wie ein Großteil der Bevölkerung auf die antibiotikahaltigen Nahrungsmittel hin, doch nur Wenige entwickeln eine allergische Reaktion, wenn sie den Mitteln wieder ausgesetzt werden (ASSEM 1967).

Die funktionellen und morphologischen Veränderungen infolge der sensibilisierenden Arzneiwirkung bestehen nach SPAIN vorwiegend in gesteigerter Gefäßpermeabilität, Proliferation des Gefäßendothels, Nekrose der Gefäßwand, lokaler Eosinophilie, plasmazellulären Reaktionen und Lymphozytose, wobei diese Erscheinungen von Fall zu Fall in verschiedenen Kombinationen auftreten.

Eine Sonderstellung im Rahmen der arzneimittelbedingten Nebenwirkungen nehmen Medikamente ein, die sowohl eine direkte (toxische, allergische Nebenwirkung), als auch eine indirekte schädliche Wirkung haben: So etwa Hormonpräparate, insbesondere die Corticosteroide, die durch ihre pharmakologische Wirkung (Entzündungshemmung, Gefäßabdichtung, Hemmung der AK-Bildung), sowie durch ihre mesenchymotropen Eigenschaften (Restistenzminderung des Körpers, weil das Bindegewebewachstum gebremst wird und somit zwangsläufig die Kollagen- und Mukopolysaccharidbildung vermindert ist (TURNER 1970)) die Gefahr aufgepfropfter Infektionen mit den verschiedensten Erregern mit sich bringen. In diese Kategorie fallen auch die Antibiotika, die neben allergischen Reaktionen auch indirekte Schäden, wie Lungenmykosen und andere sekundäre Infektionen bewirken können. Schließlich seien noch die Immunsuppressiva erwähnt, die nach Transplantationen verabreicht, die körpereigene Abwehr schwächen und damit den Patienten in verstärktem Maße einer Infektionsgefahr aussetzen.

Iatrogene Lungenkrankheiten

Im folgenden wollen wir versuchen, an Hand der oben geschilderten allgemeinen Prinzipien und Mechanismen iatrogenen Krankheiten einen möglichst vollständigen Überblick über die in der Literatur bislang bekannt gewordenen iatrogenen Lungenerkrankungen zu geben.

1) SCHÄDEN DURCH PHYSIKALISCHE BEHANDLUNGSMETHODEN

An Schädigungen, die im Gefolge physikalischer Methoden auftreten, erwähnt HAMBACH (1966) die Ödemgefahr einer intensiven Infusionstherapie. Er berichtet über einen Fall, wo eine 21jährige Wöchnerin nach einer infundierten Flüssigkeitsmenge von insgesamt 2.650 ml (Glukose, physiologische Kochsalzlösung, Vollblut, Plasma) bei ständiger Sauerstoffzufuhr unter den Anzeichen eines Lungenödems zu Tode kam. Pathogenetisch stellte sich die Sache so dar: Überlastung des Kreislaufs durch die große Flüssigkeitszufuhr zusammen mit forcierter Atmung führte zu Transsudation in die Alveolen. Hyaline Membranen, die bei der Obduktion in den Alveolarwänden histologisch festgestellt wurden, waren die Folge der eingedickten Ödemflüssigkeit. Im Falle einer 24jährigen Patientin kam es nach einer Infusionsmenge von 4.500 ml und nach 24stündiger O₂-Zufuhr ebenfalls zum Exitus durch Lungenödem (bei gleicher Pathogenese).

Über Komplikationen bei Bronchoskopien berichtet L. SCHREINER (1968): Wegen Verdacht auf Fremdkörper im Tracheobronchialbaum wurden 148 Bronchoskopien durchgeführt, wobei sich in 36 Fällen kein Fremdkörper fand. Bei 112 Patienten trat in 30 Fällen (26,8%) eine postbronchoskopische Komplikation auf, in 5 Fällen (4,5%) mit tödlichem Ausgang. Von den Zwischenfällen waren praktisch nur Kinder betroffen. 21 Patienten waren bis zwei Jahre alt, 6 Patienten bis acht Jahre, 2 Patienten bis fünf Jahre alt. Wegen der empfindlichen kindlichen Schleimhaut waren traumatische Ödeme und Spasmen nach der bronchoskopischen Exaktion sehr häufig. An Komplikationen wurden von SCHREINER genannt:

- 9 x Atemnot durch Ödeme
- 9 x Bronchopneumonie
- 7 x Emphysem
- 6 x Atelektasen
- 6 x Asphyxie
- 5 x Tracheobronchitis
- 5 x zurückgebliebene Fremdkörperteile
- 2 x Kreislaufversagen mit Herzstillstand
- je 1 x Bronchiektasen, Pneumothorax, Lungenabzeß.

Die häufigsten Zwischenfälle nach Fremdkörperentfernung sind dieser Statistik zufolge die asphyktischen Zustände. Die Läsion der empfindlichen kindlichen Schleimhaut führt zur Schwellung, aus der sich ein entzündliches Ödem entwickelt, das dann die Atmung erheblich behindert und unbehandelt zum Erstickungstod führt. Dagegen gibt BLAHA an, im Gautinger Zentralkrankenhaus seien tausende von Bronchoskopen ohne irgendwelche Zwischenfälle vorgenommen worden.

Der Mechanismus der Ultraschallwirkung auf das Gewebe wurde bereits oben besprochen. Als schallspezifische mechanische Komponente erwähnt BRETTSCHEIDER (1952) Zerreißen und Zersprengungen von Gewebestrukturen. In einer experimentellen Arbeit über die Ultraschallwirkung am tierischen Organismus gelang es GLOGGENGIESSER (1951) in der Lunge anämische Keile mit hämorrhagischen Randzonen zu erzeugen. Weiterhin fanden sich Kapillarhyperämie, Blutungen in den Alveolen und unter der Pleura. Ansonsten ist in der Literatur nichts bekannt über Fälle, wo Ultraschall schädliche Nebenwirkungen auf die Lunge gehabt hätte.

Einen breiteren Raum nehmen die Berichte über Strahlenschäden der Lunge ein, die nach MUHAR eine Häufigkeit von 2 - 15% haben. Die Lungen werden nur durch die Haut in der Häufigkeit sowohl zufälliger, als auch direkter Bestrahlung übertroffen. Die Strahlenbehandlung

von Brust, Schilddrüse, Ösophagus, mediastinalen Lymphknoten, Brustwirbelsäule und Lungen selbst kann Pneumonie und Lungenfibrose zur Folge haben. Nach experimentellen Untersuchungen von WARREN (1940) sind diese Veränderungen der Bestrahlungsdauer und der Gesamtdosis proportional, d.h., je kürzer die Zeitspanne, in der die Gesamtdosis verabreicht wird, desto größer der Gewebsschaden. ZOLLINGER (1960) hält jedoch die alleinige Bedeutung der Gesamtdosis für die Lungenveränderungen für nicht mehr gerechtfertigt. LAVAL (1961) führt außer den genannten Faktoren noch Prädisposition des Patienten und die Anwesenheit anderer, schon vor der Bestrahlung bestehender Lungenprozesse an. Das morphologische Bild stellt sich wie folgt dar: (Nach tierexperimentellen Untersuchungen von VILLERS und GROSS 1967)

Frühphase: Zuerst treten eiweißreiche Ödeme, Blutungen (Gefäßveränderungen) und fibrinöse Pleuritis auf, mit Fortschreiten des Prozesses entwickeln sich dann hyaline Nekrosen der Gefäßwände mit Thrombeinlagerung. Die Alveolarepithelien schwellen an, Entzündungszellen sammeln sich an, es entstehen Nekrosen und Desquamationen in die Bronchialschleimhaut. Schließlich überziehen hyaline Membranen aus fibrinösem Material die Alveolarwände.

Spätreaktionen (ebenfalls im Tierexperiment erforscht): Sie lassen sich nach ENGELSTAD (1934) in ein Latenzstadium (2. - 3. Woche), eine Hauptreaktion (1. - 2. Monat) und in ein regeneratives Stadium (6. Monat) einteilen. Die Hauptreaktion ist durch eine heftige serös-zellige Entzündung gekennzeichnet. Ohne scharfe Grenze ist der Übergang zu Bindegewebsproliferation mit dem Endstadium einer narbigen Induration des Lungengewebes (EGER und GREGL 1965). Nach ZÖLLINGER (1960) weist die strahlengeschädigte Lunge vier feingewebliche Merkmale auf:

- 1) Alteration der Gefäße
- 2) Verbreiterung der Alveolarsepten
- 3) Regressive Polymorphie der Alveolarepithelien
- 4) Veränderung des elastischen Fasernetzes.

2) SCHÄDEN DURCH PHYSIKALISCH-CHEMISCHE BEHANDLUNGSMETHODEN

Sauerstoffgaben können wenn sie eine bestimmte Konzentration, Druckhöhe und Wirkungsdauer überschreiten, eine hochtoxische Wirkung haben und funktionelle und anatomische Störungen im Respirationstrakt hervorrufen. Experimentell konnten bei in 100%iger Sauerstoffatmosphäre ausgesetzten Ratten fibrinöse Pneumonien erzeugt werden. HAM-BACH (1966) hat, wie bereits oben erwähnt, bei mehreren Patienten nach 24 - 26stündiger O_2 -Zufuhr hyaline Membranen in den Alveolen gefunden, die die gleichen Farbeigenschaften hatten wie die asphyktischer Neugeborener. PICHOTKA (1941) konnte hyaline Membranen mit hochprozentigem Sauerstoff an Versuchstieren experimentell erzeugen. Pathogenisch scheint eine Permeabilitätsstörung der Kapillaren in Frage zu kommen. Auch nach Versuchen NASSERIS (1967) mit hohem Sauerstoffdruck scheint die Gefäßwand der Angriffspunkt zu sein. Nach DAVIES (1969) hängen die Lungenveränderungen nur vom O_2 -Druck und der Inhalationsdauer, nicht aber von der O_2 -Konzentration ab.

Weiter können unkontrollierte Sauerstoffgaben auch bei bestehendem Emphysem und Hypoventilation gefährlich werden, indem es nämlich bei unvernünftiger Anwendung zur Unterdrückung des Hypoxischen Atemreizes kommen kann. Wenn nun ohnehin schon eine Hypoventilation vorhanden ist, kann das in einer tödlichen Apnoe enden (SPAIN 1967). Ebenso verhindert nach SPAIN der Gebrauch einer Sauerstoffmaske bei fortgeschrittenem Emphysem - trotz genügender O_2 -Zufuhr - unter Umständen eine ausreichende CO_2 -Abatmung, was dann zur CO_2 -Narkose führt. Gelegentlich treten auch bei maschineller Beatmung Komplikationen auf, die weitgehend vom adäquaten Gasdruck abhängen (TURNER 1968). Sind

z.B. die Bronchien durch Exudat u.ä. verlegt, steigt in den freien Segmenten der Druck an, und die Gefahr eines interstitiellen Lungenemphysems, der Pneumothorax oder eines Mediastinal- oder Hautemphysems ist gegeben. Auf mögliche bakterielle Verunreinigungen von Sauerstoffflaschen oder zentralen Versorgungsanlagen mit Streptokokken, Staphylokokken und anderen grampositiven oder gramnegativen Erregern weisen MORTENSEN, SMITH und HILL (1961 und 1962) hin.

Die in der Bronchographie verwendeten Kontrastmittel können in mancherlei Hinsicht schädigend auf die Lunge wirken: Die öligen Kontrastmittel, wie z.B. Jodipin (=jodiertes Mohnöl mit 30% organisch gebundenem Jod) können nekrotisierende Prozesse am Lungenparenchym und am Bronchialbaum hervorrufen (ROTH 1949), während das wasserlösliche Joduron bei verzögerter Ausscheidung nach VISCHER (1951) in einigen Fällen, mit allerdings schon vorgeschädigtem Lungengewebe, chronisch-entzündliche Umgestaltungen, Riesenzellbildung und granulomatöse Formationen bewirkte. Wegen ihres Jodgehalts können diese Mittel nach DAVIES (1969) drei typische Reaktionen hervorrufen:

- 1) Akute Reaktionen,
die schnell einen tödlichen Ausgang haben
- 2) Jodismus
- 3) Polyarteriitis nodosa.

Bei zur Angiographie injizierten jodhaltigen Kontrastmitteln traten bei einigen Patienten Symptome auf, die dem anaphylaktischen Schock ähnelten, sowie schwere Atemstörungen und Lungenödem.

Zum Jodismus, der nach SPAIN einmal bei 1.500 Bronchographien auftritt, kann es durch jede Art der Verabreichung jodhaltiger Mittel kommen. Es wurden Früh-, Spät- und verzögerte Reaktionen beobachtet, in allen Schweregraden, bis hin zum tödlichen Ausgang. Die Auswirkungen am Respirationstrakt sind Tracheobronchitis, Asthma, Pneumonie, sowie angioneurotisches Ödem und Hämorrhagien.

Polyarteriitis nodosa (mit letalem Ausgang) wurde in zwei Fällen beschrieben, einmal von RICH (1945) bei einem Patienten, der mit Lugols Jodin behandelt wurde und von SUMMER (1951) nach einer Bronchographie. Auch BLAHA äußert sich zur Frage der Nebenwirkungen bei der Bronchographie.

Nicht ausgehustete ölige Kontrastmittel können entzündliche Lungenveränderungen hervorrufen. Das Öl speichert sich in mononukleären - und Riesenzellen; es entstehen auch sogenannte Ölgranulome". Dazu kommt nicht selten eine Endarteritis obliterans. Gelegentlich führen diese Veränderungen zu einer völligen Destruktion der Lunge und zu einem Ersatz durch fibröses Gewebe. Das Endstadium ist dann die diffuse interstitielle Lungenfibrose (SPENCER 1962).

Nach Lymphographie, Salpingographie, Myelographie und Uretrographie mit öiligen Kontrastmitteln kommt es gelegentlich zur Ölembolie in der Lunge aufgrund der Verbindung des lymphatischen Systems mit dem venösen. Die Lymphographie ist ungefährlich, wenn bei einem Patienten ohne Lungenkrankheiten 0,25 ml/kg Körpergewicht Kontrastmittel verwendet wird.

Wenn bei einer Bariumsulfatfüllung des Magens beispielsweise etwas Kontrastmittel aspiriert wird, entsteht ein kleines histiozytär-fibröses Exudat in den Alveolen, aber keine Fibrose (DAVIES 1969).

Dem Kontrastmittel "Thorotrast" (das seit langem nicht mehr in Gebrauch ist) wird eine eindeutig kancerogene Wirkung zugeschrieben (BAUER 1962). Thorotrast ist eine kolloidale Lösung von Thoriumdioxid, die 25% Dioxid, 25% Kohlenhydrate und 50% Wasser enthält. Thorium hat eine sehr lange Halbwertszeit ($1,39 \times 10^{10}$ Jahre) und zerfällt unter Aussendung von Alpha-, Beta- und Gammastrahlen im Verhältnis von 90 : 9 : 1. Es schädigt hauptsächlich Milz, Leber und Knochenmark (Karzinome, Sarkome, Leukämien). Oft werden diese Schäden erst

nach Jahren und Jahrzehnten sichtbar, weshalb es auch heute noch von Bedeutung ist (THURNER). Allerdings wird darauf hingewiesen, daß die Entstehung eines Karzinoms nicht immer nur den ionisierenden Strahlen des Thorotrast zugeschrieben werden kann: Hinzu kommen noch Prädisposition des Patienten und Vorschädigung des befallenen Organs. In einer Zusammenstellung THURNERS (1970) fanden sich vier Fälle von thorotrast-bedingten Lungenkarzinomen:

VERFASSER	ZWECK DER INJEKTION	MENGE (ML)	LATENZ-ZEIT	ART DER GESCHWULST
ABRAHAMSON (1950)	Hepatolienografie	75	16 J.	Lungen-CA
VÖGTLIN/ MINDER (1952)	Bronchografie	30	18 J.	Plattenepithel-CA d. rechten Lungenunterlappens
HÄCHENTHAL (1956)	Arteriografie		16 J.	Bronchogenes CA
NIELSEN u. KRACHT (1958)	Hepatolienografie		24 J.	Bronchus-CA (Drüsenkrebs)

3) SCHÄDEN IM GEFOLGE "CHIRURGISCHE" MASSNAHMEN:

Hierbei steht vor allem die Gefahr einer Luft-, Öl-, oder Fremdkörperembolie im Vordergrund.

Luftembolien sind häufig die Folge von Verletzungen im Bereich des Halses oder des Uterus. So berichten STROH und OLINGER (1938) und FENN (1945) über tödliche Luftembolien der Lunge nach Einträufeln von Medikamenten in die Vagina, während oder nach Tubendurchblasung (FROBOESE 1947) oder SPAIN nach Injektionen von Luft in die Bauchhöhle oder den

Retroperitonealraum im Rahmen der röntgenologischen Diagnostik von Nebennierentumoren.

Bei den Öl- und Fettembolien handelt es sich nach SPAIN in den meisten Fällen nur um kleinere Embolien, die keine auffällige Symptomatik zeigen. Es sind allerdings auch einige Fälle bekannt, wo es nach einer Lipoidinjektion in Uterus, Eileiter oder Nebenhöhlen aufgrund einer durch Luftembolie komplizierten Ölembolie zur Verlegung von kleinen Lungengefäßen (Arterien, Arteriolen, Kapillaren) kam. Der Gasaustausch war beeinträchtigt und Hypoxie die Folge.

Baumwollembolien nach Infusionen und Transfusionen beobachteten JAKES und MARISAL (1951) und KRONWALER (1950). Diese Emboli wandern durch die Wand der Lungengefäße und rufen dann perivaskuläre Fremdkörpergranulome oder auch lokale Arteriitis hervor. VON GLAHN, HALL und SUN konnten 1954 diese Läsionen experimentell erzeugen. Klinische Bedeutung haben sie wegen ihrer Seltenheit jedoch nicht.

NISSSEN-ORUEY stellte 1966 24 Fälle iatrogenen Fremdkörperembolien zusammen, die sich nach einer zentripetalen Verschleppung von Kunststoffkathederteilen aus peripheren Venen (zum rechten Herzen und von dort in die A. pulmonalis) entwickelten. Danach starben 6 Patienten an cardio-pulmonalen Komplikationen, einer bei der Entfernung des Fremdkörpers nach Kardiotomie. Bei neun Patienten wurde eine erfolgreiche Entfernung durchgeführt, drei Embolien entstanden nach lokaler Inzision an peripheren Venen oder Arterien, und in drei Fällen wurde eine komplikationslose Einheilung der Fremdkörper, embolisiert in die Lungenarterien, beobachtet. An pathologisch-anatomischen Veränderungen ergab sich eine Lungenschädigung durch Thrombenbildung an der Oberfläche des Materials, wobei Kunststoffe, wie Polyäthylen, Polypropylen und Nylon eine geringe Gewebsreaktion zeigten, metallische Fremdkörper und Polyvinylchlorid sich hingegen als besonders

gewebeschildigend erwiesen. In einigen Fllen bohrten sich spitze Gegenstnde in die Wand des LungengefBes ein und riefen ein dissezierendes Aneurisma hervor, das sich sekundr infizierte und rupturierte. Lungeninfarkte sind nicht bekannt, da die Katheder kein GefB verschlieen knnen.

Mehrere Autoren vermuten eine Aktivierung einer Lungentuberkulose nach Teilresektion des Magens. WARTHIN (1953) beobachtete bei 2% von 356 Magenresezierten den Ausbruch einer aktiven Lungen-Tbc. Ebenfalls 2% fanden DEMOLE und RENTCHNIK (1955). HAUSMANN (1969) untersuchte 4.400 Tuberkulosekranke, die zwischen 1956 und 1966 im Zentralkrankenhaus Gauting behandelt wurden. Darunter waren 235 Magenresezierte; von denen 189 nach der Operation eine Lungen-Tbc bekamen. Bei 23 war bereits vor der Operation eine Tbc vorhanden. Die genauere Auswertung ergab:

- " 1) Auffallend ist der hohe Prozentsatz magenresezierter Patienten unter den Tuberkulosekranken (im Jahrgang 1967 lag er in Gauting bei 11%).

...

- 6) Die berdurchschnittliche Mortalitdt und der bei nahezu 50% der Patienten sehr schwere Ausdehnungsgrad der Tuberkulose sprechen fr einen erschwerten Verlauf der Lungentuberkulose von magenresezierten Patienten". (HAUSMANN).

Es wird angenommen, daB der Zusammenhang Magenresektion - Aktivierung einer Tbc auf das Dumpingsyndrom und auf den durch ResorptionsstSrungen von Vitaminen und Mineralien bedingten schlechten Ernhrungszustand der Patienten zurckzufhren ist. Diese These wird durch eine Untersuchung erhrtet, wonach von 17 Patienten mit postoperativer Tbc 15 unter Diarrhoe litten.

Auf die Möglichkeit einer Verschleppung von Krebszellen während operativer Eingriffe sei nur am Rande verwiesen. BLAHA und ARNEMANN (1958) fanden heraus, daß unter 147 Pleura-Empyemfällen an der chirurgischen Universitätsklinik Frankfurt/Main (von 1947 - 57) 47 Empyeme iatrogenen Ursprungs waren. In derselben Arbeit werden Fälle von einem iatrogenen Pneumothorax nach Punktionen beschrieben. ECK veröffentlichte 1964 zwei Fälle von Pneumothorax durch Lungenstiche nach intrakardialer Injektion mit tödlichem Ausgang, sowie nach Punktionsverletzungen, Anästhesie des Plexus brachialis und Stellatuminfiltrationen. LEVINE und CUGELL berichten 1962 über ernste Komplikationen nach Pleurabiopsie mit stumpfen Nadeln: Es können Blutungen in die Pleurahöhle, Lungenatelektase und Pneumothorax, der in einigen Fällen sogar zum Tode führte, die Folge sein.

4) ARZNEIMITTELBEDINGTE LUNGENVERÄNDERUNGEN

Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen nehmen den breitesten Raum in den Berichten über iatrogene Lungenveränderungen ein (D'ARCY und GRIFFIN 1971; DAVIES 1969). Die dafür in Frage kommenden Medikamente lassen sich grundsätzlich in die Lunge direkt und die Lunge indirekt schädigende Mittel einteilen.

In die Kategorie der indirekt schädigenden Mittel gehören als Hauptvertreter die Antibiotika, Hormone wie die Glukokortikosteroide, die Östrogene und ACTH, sowie auch die Ganglienblocker und eventuell der Appetitzügler "Menocil".

Den Breitbandantibiotikas, insbesondere in Verbindung mit Corticosteroiden und Cytostaticas, wird in einer großen Anzahl von Veröffentlichungen zur Last gelegt, sie leisteten der Entstehung von sekundären Lungenmykosen (Pilzbefall mit Aspergillen, Mukor, Monilien, Candida u.ä) Vorschub. (WEGMANN 1968, ROSSIER und WEGMANN 1953, SIEBENMANN und WEGMANN

1968; ROSSIER 1952). SIEBENMANN (1968) stellt 16 generalisierte Mukoromykosen in der Literatur zusammen und weist darauf hin, daß in 2/3 der Fälle eine intensive Glukokortikoid-, in 12 Fällen eine Breitbandantibiotika- und in 5 Fällen eine Cystostatikabehandlung vorausging. Der Einfluß dieser Substanz auf die Entstehung von Mykosen ist auch tierexperimentell belegt (KICK). SPAIN berichtet über das Untersuchungsergebnis bei 61 Patienten mit generalisierter Monoliasis, von denen 54 mit Antibioticis, davon 48 mit mehreren Präparaten, behandelt wurden. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß für den sekundären Pilzbefall vor allem marantische Patienten in Frage kommen, d.h., eine auszehrende Grundkrankheit schafft durch ihre Zersetzungsprodukte einen "umgepflügten Boden". (VON MEYENBURG) als Voraussetzung für die Pilzbesiedlung. Die Frage, auf welchem Wege die angeschuldigten Substanzen eine Pilzinfektion begünstigen, konnte noch nicht abschließend geklärt werden: WEGMANN (1968) vermutet, daß diese Substanzen, z.B. bei Patienten mit einer Hämoblastose oder einem Malignom in den letzten Monaten ihres Lebens verabreicht, gar nicht direkt auf die Abwehrkraft des Organismus wirken, sondern diese indirekt reduzieren, indem sie das Leben der Patienten verlängern. ROSSIER und WEGMANN (1953) führen folgende Ursachen an:

- 1) Antibiotika stören das physiologische Gleichgewicht der Mikroorganismen.
- 2) Antibiotika stimulieren das Wachstum der Pilze.
(Tierexperimentell konnte FISCHER (1957) einen stimulierenden Effekt von Aureomycin und KALKOFF (1958) von Penizillin nachweisen.
- 3) Antibiotika setzen die Resistenz des Makroorganismus herab, indem sie die vitaminbildende Flora beseitigen. Die Folge sind Vitaminmangelercheinungen.
- 4) Antibiotika verschieben das Säure-Base-Gleichgewicht und fördern das Pilzwachstum.

- 5) Allergische Reaktionen auf Antibiotika: Eine hochdosierte Langzeitbehandlung mit Antibiotika kann nach TOBLER und MINDER (1954) auf dem Wege einer Sensibilisierung einen mykötischen Prozeß aktivieren.
- 6) Auch Cortikosteroide können, längere Zeit verabreicht, durch ihr Eingreifen in den Immunitätsmechanismus einen Mykose-begünstigenden Effekt haben.

Die sicherste Abhängigkeit von der Antibiotika- und Steroidbehandlung zeigen nach SPAIN und SIEBENMANN die Monoliasis, die Aspergillose und auch die seltener vorkommende Mukormykose.

In eine ähnliche Richtung weist das Problem des infizierten Lungeninfarkts. Nach SPAIN (1967) sind etwa 2 - 5% aller Lungeninfarkte infiziert, wobei zwei Entstehungsmechanismen unterschieden werden:

- 1) Infektion des Embolus selbst
und
- 2) ein Embolus verlegt ein Gefäß in einem bereits infizierten Lungenabschnitt.

Eine dritte Infektionsmöglichkeit des Lungenabzesses mit *Candida albicans* und *Aspergillus* ist durch die Anwendung von Antibiotica, Cystotaticis und Corticosteroiden nach den oben besprochenen Mechanismen gegeben. Eine Antibiotikabehandlung von Lungenabzessen, infizierten Bronchiektasen oder infizierten angeborenen Lungenzysten kann in den - nach Beseitigung der Infektion - oft zurückbleibenden Kavernen eine Pilzbesiedelung, vor allem mit *Aspergillus* begünstigen (SPAIN). Auf einen möglichen Zusammenhang mit Antibiotika-behandelten Pneumonien, die dann narbig ausheilen, und einem sich daraus entwickelnden Narbenkrebs der Lunge, weist ebenfalls SPAIN (1951) hin. Bei den meisten bakteriellen Pneumonien entsteht ein entzündliches Exudat, welches dann durch die aus den Leukozyten freiwerdenden Fermenten beseitigt wird. Die Antibiotika greifen nun die Leukozyten an und bewirken damit, daß nicht mehr genügend Fibrin

enzymatisch aufgelöst werden kann. Das so in den Alveolen verbleibende Fibrin ist der Anreiz für eine fibroblastische Proliferation, weshalb viele Pneumonien narbig (Lungenfibrose) ausheilen. Diese Narbenresiduen sind nun nach SPAINs Ansicht möglicherweise der Ausgangspunkt für ein Karzinom (Adeno-, Alveolarzellkarzinom). Nach einer von ihm durchgeführten Untersuchung einer Vielzahl von Lungennarben ist es in einigen wenigen Fällen zu einer "außergewöhnlich starken Hyperplasie des Bronchiolar- und Alveolarepithels mit vereinzelten Übergängen in sichere maligne Veränderungen" gekommen. Auch alte tuberkulöse Narben konnten als Ausgangspunkt für ein Karzinom nachgewiesen werden.

Antibiotika können auch Krankheitssymptome verschleiern (LUNSGARD - HAUSEN 1962), wenn sie von einer z.B. malignen Grundkrankheit ausgehende entzündliche Prozesse unterdrücken. Wenn etwa eine Lungenentzündung als Folge eines Bronchusverschlusses entsteht (das ist der früheste Hinweis auf ein Bronchial-CA), so wird zwar das sekundäre Ereignis bekämpft und es kommt zu einer Scheingenesung, während jedoch die eigentliche Ursache unerkannt bleibt. Der Zeitverlust für die Stellung der richtigen Diagnose liegt nach Schätzungen einer amerikanischen Universitätsklinik bei 6 Monaten: Von 344 Patienten mit Lungen-CA hatten 136 oder 40% zuvor Antibiotika wegen Lungenentzündung erhalten, die die für die richtige Diagnose entscheidenden Symptome unterdrückten.

Die Corticoide haben in manchen Fällen eine den Antibiotika ähnliche indirekt schädigende Wirkung auf die Lunge (Mykosen, Pneumonien). Andere Nebenwirkungen seien im folgenden kurz dargestellt:

Seit langem bekannt ist die Aktivierung und Reaktivierung einer Lungentuberkulose bzw. einer Tuberkulose überhaupt, durch die Corticoide (GEISLER 1964 und KROPP 1969 berichteten unter anderem darüber). SPAIN und MOLONURT stellten in einer 1950 veröffentlichten Untersuchung

fest, daß bei Meerschweinchen die Resistenz gegenüber Tuberkelbakterien unter Cortisongaben negativ beeinflußt wurde. Tiere, die mit Cortison und Streptomycin in niedriger Dosis behandelt wurden, zeigten an der BCG-Impfstelle stärker generalisierte und weiter gestreute Entzündungsreaktionen als Kontrolltiere, die Streptomycin in gleicher Dosierung, jedoch kein Cortison erhalten hatten. Die Autoren nehmen als Ursache die entzündungshemmende Wirkung (=Bremmung des aktiven Mesenchyms) der Steroide an, die den Patienten ganz allgemein anfälliger für Infektionen macht. Aus einer Untersuchung von TUNNERHOFF und SCHABE (1961) über die Impf-Tbc des Meerschweinchens geht ebenfalls hervor, daß es je nach zeitlichem Einsatz der Corticoide im Verlauf der Infektion zum Zusammenbruch der allgemeinen Infektionsresistenz, zur Minderung der lokalen Gewebesresistenz oder zur Paralyisierung der herdbegrenzten allergischen Mechanismen des Mesenchyms kam. Die Folge war eine schrankenlose Disseminierung der Tbc über den gesamten Organismus der Tiere. Übertragen auf den menschlichen Organismus (GEISLER 1964) bedeutet das, "daß bei längerdauernder Verabreichung von Corticoiden ohne gleichzeitigen tuberkulostatischen Schutz aus einer tuberkulösen Infektion ohne Krankheitswert eine tuberkulöse Erkrankung entsteht". Eine direkte Wirkung der Cortikoide auf die Tuberkelbakterien konnte aber nicht nachgewiesen werden (SPAIN).

Mehrere Beobachtungen in der Literatur weisen auf einen Zusammenhang zwischen Cortison- bzw. ACTH-Gaben und der Entstehung einer interstitiellen plasmazellulären Pneumonitis hin (KOSSEL 1962; MÜLLER 1960; ROSS und KELLER 1960). KOSSEL fand bei 13 Kindern im Alter von 9 Monaten bis 12 Jahren eine interstitielle plasmazelluläre Pneumonitis, die eindeutig auf eine Cortison- oder ACTH-Behandlung zurückzuführen war. Nur vier Kinder überstanden die Erkrankung. Voraussetzung für die Entstehung einer IPP scheint eine Mindestzeit an Corticosteroideinwirkung, etwa 50 bis 70 Tage, zu sein, wobei das Auftreten der IPP in die Reduktionsphase der Cortikoidgabe fällt. (Hier ist allerdings darauf hinzuweisen, daß die

Inkubationszeit der IPP auch etwa 60 Tage beträgt). Als Ursache für diese eigenartige Reaktion der Lunge wird wiederum angenommen, daß die Corticosteroide, ebenso wie die anderen wegbahnenden Ursachen, als da sind Dystrophie, Kachexie, Cytostatika, Röntgenstrahlen und eventuell auch Vitamin D, in erster Linie das lymphatische System und dessen Abwehrleistungen schädigen.

Nachdem bei Kaninchen, die mit Cortison vorbehandelt wurden, nach intratrachealer Instillation von Salpetersäure zu einer Hyperplasie der Epithelien der terminalen Bronchiolen und Alveolen gekommen war, vermutet SPAIN (1953) einen möglichen Zusammenhang zwischen der Cortisonbehandlung einer Sklerodermie und einem sich daraus entwickelnden bronchiogenen Karzinom. (Siehe dazu auch BERKHEISER (1963) und TOTTEN und MORAN (1961)).

Im Experiment an Mäusen konnten SPAIN und MOLONURT (1952) mit Cortison Metastasierungen heterologer Sarkomimplantate erzeugen; von diesem experimentellen Tumor hatte man angenommen, daß er nicht metastasiere. IVERSON (1957) zeigte, daß Corticosteroide die Wachstumsgeschwindigkeit implantierter Metastasen erhöht. Die Untersuchungen an Menschen, speziell was die Aktivierung von Lungenkarzinomen betrifft, sind noch nicht so weit gediehen, als daß sich Endgültiges darüber aussagen ließe. Jedoch scheint in einigen Fällen von Bronchialkarzinom die Überlebenszeit der Patienten verkürzt worden zu sein. (WOLF 1960).

Indem die Corticosteroide die Abwehrmechanismen des Körpers beeinflussen (durch Beeinträchtigung der Antikörperbildung), besteht während einer Langzeitbehandlung eine erhöhte Infektionsanfälligkeit durch Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen, sowie Eingeweidewürmer. So konnte beispielsweise experimentell die Überlebenszeit von Mäusen, die mit Pneumokokken infiziert wurden, unter Corticosteroide deutlich verkürzt werden. Daß Corticosteroide in Verbindung mit Antibioticis einem sekundären Pilzbefall der Lunge Vorschub leisten können, wurde bereits oben erwähnt.

Verschiedene indirekte Lungenveränderungen.

Als indirekte Lungenveränderungen können auch manche Entstehungsmodi von Lungenödemen genannt werden: BLAHA (1972) verweist auf eine ungenügende Herzleistung durch eine ungeschickte Digitalismedikation oder auf die Ursache "Nierenversagen". Ebenso können Infusionen mit Mineralkortikoiden, Salzyilaten, Phenylbutazon oder Carbenoxolon ein Lungenödem verursachen (HOROVICH und GALLOWAY 1965).

Schließlich wären noch vaskuläre Veränderungen im Gefolge einer Leberzirrhose zu nennen, die STANLEY und WOODGATE in 6% der Fälle fanden.

Gänzlich im Bereich der Hypothese bewegt sich die Frage nach dem Wirkungsmechanismus von Appetitzüglern in Hinblick auf Lungenveränderungen. Die schädigende Wirkung scheint jedoch eine indirekte zu sein. LANG und Mitarbeiter berichteten 1969 über drei Patienten mit Fettsucht, die unter Medikation von "Menocil" (=Oxazolin-Fumarat) aus voller Gesundheit ein Cor pulmonale entwickelten. Da also keinerlei Ursache für die plötzliche Erkrankung vorlag, ergab sich aus dem Syndrom Fettsucht und Oxazolinfumarat die Vermutung eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen pulmonalen Hochdruck und der Einnahme von Appetitzüglern. Von den Autoren werden drei grundsätzliche Mechanismen der "Menocil"-Wirkung für möglich gehalten:

- 1) Das 2-Amino-5-Phenyl-Oxazolinfumarat erhöht die Mobilisierung des bei Fettsüchtigen ohnehin schon gesteigerten Depotfettes infolge der lipolytischen Eigenschaften der sympatomimetischen Komponente in dem Mittel. Dadurch könnte es zu multiplen Mikrofettembolien der Lungen kommen. Die Folge wäre eine Einengung der arteriellen Lungenstrombahn, eine Erhöhung des Strömungswiderstandes und schließlich eine pulmonale Hypertonie.

- 2) Sympathomimetische Komponente bewirkt eine Vasokonstriktion der Lungenarteriolen. Dadurch würde dann der Lungengefäßquerschnitt erheblich eingeengt und es entsteht pulmonaler Hochdruck.
- 3) "Menocil" verursacht vermutlich zentrale Regulationsstörungen, die zu einer verminderten Belüftung der Alveolen führen. Da der Tonus der Lungengefäße von der alveolären Gasspannung abhängt, hat nicht nur eine erhöhte alveoläre CO_2 -Spannung, sondern auch eine Hypoventilation der Alveolen eine Vermehrung des Störungswiderstandes und damit einen Druckanstieg im Lungenkreislauf zur Folge (BÜHLMANN).
- 4) Als viertes wäre ein Zusammenwirken aller drei Faktoren denkbar.

Wegen der verschiedenen Anschauungen der Autoren über die Pathogenese der Lungenveränderungen durch sogenannte Ganglienblocker wie Hexamethonium, Pentamethonium und Mekamylamin bleibt es ungeklärt, ob diese Medikamente unter die Kategorie der direkt oder der indirekt schädigenden Mittel einzuordnen ist. Diese Substanzen, in der Hochdruckbehandlung verwendet, rufen nach HEARD (1962) und HILDEN (1958) eine fibrinöse Pneumonitis hervor. HILDEN waren bis 1958 22 Fälle einer solchen Komplikation bekannt geworden. Das klinische Bild sieht so aus (nach D'ARCY, DAVIES und SPAIN): Zunächst Entzündungserscheinungen mit intraalveolärer Ansammlung von Fibrin und der Bildung von hyalinen Membranen; Symptomatik eines Lungenödems, wobei sich eine Lungenfibrose entwickeln kann. Schließlich zeigen sich Bronch- und Bronchialektasen ("Honeycomblunge" (HEARD 1962)). Zur Pathogenese gibt es zwei verschiedene Ansichten (DONIACH 1954):

- 1) Der blutdrucksenkende Effekt der Ganglienblocker ist für die Entstehung einer Fibrose verantwortlich. Durch ihre vasodilatatorische und negativ inotrope Wirkung am Herzen sinkt der Blutdruck stark ab, es entsteht eine chronische Stauung mit

mit Ödembildung, woraus sich schließlich eine Fibrose entwickeln kann (HEARD 1962).

- 2) Eine andere Theorie erklärt die Lungenveränderungen damit, daß die Methoniumsalze teilweise durch die Lunge ausgeschieden werden und so eine Pneumonie erzeugen.

Betarezeptoren-blocker wie Propanolol und Parasympatikomimetika wie Aztyl-Beta-metylcholin können durch ihre pharmakologischen Wirkungen bei Asthmatikern das Leiden verschlimmern. KREIGHLEY berichtet 1966 über drei derartige Fälle. Eine Analyse der Krankengeschichten zeigte, daß trotz Eindämmung des Asthmas unter konventioneller Therapie (einschließlich Corticosteroiden in hohen Dosen) eine vollständige Besserung erst nach Absetzen der sympaticomimetikahaltigen Aerosole erreicht werden konnte. Die Untersuchungen sind jedoch noch nicht so weit gediehen, als daß eine Allergie als Krankheitsursache ausgeschlossen werden könnte (D'ARCY und GRIFFIN).

Auch Parasympaticomimetika (Isoprenalin) können paradoxerweise eher einen Asthmaanfall hervorrufen als, wie zu erwarten wäre, einen Bronchospasmus lösen. Man versucht diesen Effekt damit zu erklären, daß Isoprenalin (Isoproterenol) durch seine Wirkung auf die Beta-Rezeptoren zwar eine Bronchodilatation hervorruft, zugleich aber auch dilatierend auf die Gefäße in den Bronchien und Bronchiolen wirkt. Dies hat zur Folge, daß die Schleimhaut der Bronchiolen mit Blut überfüllt ist. Dadurch werden die Luftwege verengt, ohne daß eine Konstriktion der glatten Bronchialmuskulatur vorläge. KENNEDY berichtet 1966 über einen Asthmtiker, der 30 Minuten nach Inhalation von Isoprenalin, kombiniert mit Dehtropizitrat, einen schweren Asthmaanfall erlitt.

Die Lunge d i r e k t schädigende Medikamente

Bei den die Lunge direkt schädigenden Mitteln lassen sich grob zwei Kategorien von Lungenveränderungen unterscheiden: Die einen sind die Folge eines allergischen Geschehens, die anderen sind nicht-allergischer Genese. Medikamente können entweder spezifische Reaktionen im Respirationstrakt hervorrufen, oder aber die Lungenveränderungen sind bloß ein Teil einer mehr generalisierten Reaktion. Dies gilt sowohl für toxische, als auch für allergische Effekte (DAVIES 1966). So hat z.B. Hexamethonium ausschließlich auf die Lunge Nebenwirkungen, während die durch Busulphan (siehe später) hervorgerufenen Veränderungen der alveolären Riesenzellen nur ein Teilaspekt von Zellveränderungen im ganzen Körper sind (DAVIES 1969). Die Mechanismen der Medikamentennebenwirkungen sind noch nicht alle zufriedenstellend geklärt, mit Ausnahme der PenizillinÜberempfindlichkeit (DE WECK 1968).

Allergiebedingte Lungenveränderungen

1) A s t h m a

Asthma ist die häufigste Form von medikamentenbedingten Lungenkrankheiten, wobei die Ursache in den meisten Fällen allergischer Natur ist. Nach DAVIES (1966), D'ARCY und GRIFFIN (1972) und PEPYS (1966) liegen sowohl eine Überempfindlichkeit vom Soforttyp (Typ I, durch Reagine hervorgerufen) zugrunde, als auch Reaktionen vom Spättyp (Typ III, durch Präzipitine hervorgerufen) vor. Allergische Reaktionen können entweder isolierte Reaktionen (z.B. "Pituitary-snuff", siehe später) sein, oder der Teil eines generalisierten anaphylaktischen Schocks. (Hierher gehören die Reaktionen auf Penizillin, Streptomycin, Sulfonamide, Thiourazil, Zephalaridin und Griseofulvin (ASSEM 1968)). Für ei-

ne Typ I-Überempfindlichkeit werden folgende Medikamente verantwortlich gemacht (D'ARCY, GRIFFIN, DAVIES): Penizilline und Tetracykline, Erythromycin, Neomycin, Streptomycin, Griseofulvin, Cephaloridin, Ethionamide, Monamin-oxidase-Inhibitoren, organische Jodverbindungen, Lokalanästhetika, Quecksilberverbindungen, Vitamin K, Bromsulphatalein, Eisendextran, Suxamethonium, Antiseren, Vaccine und Allergene. Nach BAUMGARTNER (1959) gehört auch Isoniazid dazu: Bei einer 21jährigen Patientin löste INH eine Rhinitis vasomotoria und ein allergisches Asthma aus. Diese - seltene - Reaktion auf INH verschwand nach Absetzen des Medikaments völlig.

Die am besten untersuchte (PEPYS 1966) allergiebedingte asthmatische Reaktion, nämlich die auf den "Pituitary snuff" (=Pulverisierte Rinder- und Schweinehypophyse und wird vom Patienten mit Diabetes insipidus inhaliert, "geschnupft"), bietet das folgende klinische Bild: Als Folge einer allergischen Alveolitis neigen die Patienten zu Atemnot mit Husten, wobei über die ganze Lunge verteilte Rasselgeräusche zu hören sind. Das Röntgenbild zeigt "Schneegestöber". Histologisch erkennt man eine Fibrose mit Lymphozyten-, Plasmazellen- und (vereinzelt) Eosinophilenansammlungen. Es sind ein Intraalveoläres Exudat, sowie hyaline Membranen zu erkennen. Immunologisch läßt sich folgendes feststellen: Zunächst einmal ruft ein und dasselbe Antigen in allen Bereichen des Respirationstraktes Reaktionen hervor, in der Nase z.B. eine Rhinitis oder im Bronchialbaum ein Asthma, beides Reaktionen, die auf eine Überempfindlichkeit vom Soforttyp (I) zurückzuführen sind. Schließlich sind auch die Alveolen betroffen: Atemnot, Husten, "Schneegestöber" - Lunge und Fibrose sind Zeichen einer Alveolitis, denen eine Überempfindlichkeit vom Spättyp (Typ III) zugrunde liegt. PEPYS stellte unter anderem als Beweis für Typ I sofortigen Ausschlag und Juckreiz nach einem Hauttest fest, während er als Beweis für Typ III Präzipitin-Antikörper auf den Antigenreiz, sowie eine späte ödematöse Reaktion auf einen Hauttest hin fand. Unklar ist noch, ob das Asthma nach Aspirin, die häufigste Ursache eines medikamentenbedingten Asthmas, eine allergische Reaktion

ist oder nicht. Es tritt etwa 20 Minuten bis 2 Stunden nach Einnehmen des Medikaments auf, nicht selten gefolgt von einer wasserreichen Rhinitis und einer Rötung an Kopf, Nacken und Extremitäten. Schließlich können sich auch noch Übelkeit, Brechreiz und Diarrhoe einstellen; einmal wurde nach Einnahme von 300 mg ein tödlicher Ausgang beschrieben (DYSART 1933). Nach einer Untersuchung von SAMTER und BEERS (1967 und 1968) wurden bei einem Kollektiv von 182 Patienten nur eine geringe Zahl von atopischen Patienten festgestellt, nur wenige Patienten hatten einen positiven Hauttest für allgemeine Allergene. Dabei bestand keine Korrelation zwischen der verabreichten Menge an Allergenen und den Symptomen. Weiterhin fanden die Autoren heraus, daß eine Aspirinallergie nicht gleichzeitig eine Allergie gegenüber Salzyzilaten überhaupt bedeutet: Die Patienten zeigten keine Reaktion auf Salzyzilsäureester, Thioaspirin, Nazetylparaaminophenol und andere. Dagegen konnten andere, chemisch mit Aspirin nicht verwandte Substanzen ein Aspirin-ähnliches Asthma hervorrufen. Diese Mittel enthielten Indomethacin oder Amidopyrin und hatten eines gemeinsam, sie wirkten (wie Aspirin) peripher schmerzstillend. Deshalb wird auch angenommen, daß der Wirkungsmechanismus dieser Substanzen auf einer Einleitung nervöser Reflexe beruht. Als Therapie des aspirinbedingten Asthmas schlagen D'ARCY und GRIFFIN eine sofortige, hochdosierte Corticoidbehandlung vor.

2) ARZNEIMITTELBEDINGTES EOSINOPHILES LUNGENINFILTRAT (LÖFFLER - SYNDROM)

Das Löfflersyndrom, 1932 erstmals beschrieben, bietet das folgende klinische Bild: Der Patient hat Husten, Fieber und eine schwere Atemnot. Im Röntgenbild erscheinen unregelmäßige flüchtige und wandernde Lungenverschattungen von weniger als 0,5 cm Durchmesser, die gleichmäßig über beide Lungen verteilt sind. Manchmal findet sich ein Pleuraerguß. Andere allergische Zeichen, wie Exantheme, sind nicht ungewöhnlich.

Meist bestehen gleichzeitig Asthmaanfälle und Bluteosinophilie.

In der Literatur wurde dieses Syndrom bisher nach Gaben von Paraaminosalizylsäure (PAS), Penicillin, Mephenerin, Sulphonamiden, Imipramin, sulphonamidhaltigen Vaginalcremen (KLINGHOFFER 1954) und vor allem nach der Einnahme des Harnwegsdesinfiziens Nitrofurantoin beobachtet (DAVIES, D'ARCY und GRIFFIN, SPAIN, ESSELIER). Die histologische Untersuchung eines Falles von eosinophilen Lungeninfiltrat nach Sulphonamidgabe zeigte Aveolen, die voll von eosinophilen Granulozyten und Histiocyten in einem eiweißreichen Exudat waren (FLIEGENBERG 1967). Über ein eosinophiles Lungeninfiltrat nach Nitrofurantoin existieren sehr viele Veröffentlichungen: (FISK 1957, ISRAEL und DIAMOND 1962, MÜLLER und HOIGNE 1971, BAUMGARTNER 1970, NICKLAUS 1968 u.a.m.). MÜLLER und HOIGNE (1968) stellten die Lungensymptome nach Nitrofurantoin aufgrund von 40 in der Literatur bekannten Fällen zusammen:

<u>Lungensymptome</u>	100%	
Dyspnoe	95%	
Fieber	90%	
Auskultationsbefund	84%	feuchte RG 73% trockene RG 16%
Leukozytose über 9.000/mm ³	81%	
Eosinophilie über 200/mm ³	81%	
Radiologische Veränderungen	79%	Infiltrate, verstärkte Zeichnung 73% Erguß 39%
Husten	66%	
Thoraxschmerzen	37%	
Erbrechen	34%	
Exanthem	26%	
Auswurf	13%	

Nach einhelligen Angaben in der Literatur sind beim akuten Verlauf alle Symptome schon 24 Stunden nach Absetzen des Medikaments voll reservibel, während bei der chronischen Form hohe Steroiddosen zur allmählichen Besserung bis zur völligen Symptombefreiheit beitragen müssen. Die Diagnose einer Nitrofurantoinreaktion läßt sich, nach Angaben von D'ARCY und GRIFFIN, aufgrund der Antwort des Organismus auf eine bestimmte auslösende Dosis NF sichern. Sie schlagen eine Reizdosis von 50 mg vor, die 6stündlich gegeben wird, so lange, bis sich Symptome zeigen. Dann sollte das Mittel sofort abgesetzt werden. Durch solche Provokationstests wurde auch die Spezifität des Syndroms nachgewiesen (DAVIES 1969). Es wird heute allgemein Allergie als Ursache für diese Reaktionen angenommen. Dafür sprechen der klinische Verlauf, der positive Ausfall der Reexposition und, gelegentlich, auch der Hauttests, sowie die Bluteosinophilie. Von Interesse ist noch, daß man in den Anamnesen der Patienten und ihrer Familien häufig Hinweise auf allergische Krankheiten findet (MÜLLER und HOIGNE). Es wurden bislang allerdings keine Antikörper gefunden (DAVIES).

3) PERIARTERITIS NODOSA

Periarteriitis nodosa ist eine meist generalisierte Gefäßerkrankung, die vor allem Arterien des muskulären Typs befällt. Nach STÄMMLER und SANDRITTER beginnt die Erkrankung als sektorförmige fibrinoide Nekrose in der Intima und Media der Arteriolen, mit lymphozytären und granulozytären Infiltrationen. Muskularis und Elastika werden zerstört. Schließlich wird das fibrinöse Material durch Granulationsgewebe resorbiert und die vernarbenden Granulationen verlagern die Gefäße (Narbenstadium), was zu Infarkten der verschiedensten Organe führen kann. GRUBER (1923, 1925 und 1926) wies wohl als erster auf eine Allergie als Krankheitsursache hin, die als Folge einer lokalen Überempfindlichkeit nach der Resorption infektiöser Keime oder ihrer Produkte entstehe. Heute nimmt man an, daß aufgrund der Ähnlichkeit der Läsionen, die bei hyperimmunisierten Tieren

experimentell erzeugt wurden, und den Befunden beim Menschen eine Überempfindlichkeit vom Typ III (Arthustyp, durch Präzipitin-Antikörper hervorgerufen) zugrunde liegt. (DAVIES 1969). Polyarteriitis nodosa ist manchmal auch die Folge einer allergischen Reaktion auf Serumgaben oder bestimmte Medikamente, als da sind Jodverbindungen (MÜLLER 1950), organische Arsenverbindungen, Quecksilberverbindungen, Hydantoinpräparate, Penicillin, Goldsalze, DDT, Thiourazil, Phenotiazin, Sulphonamide und Corticosteroide (SYMMERS 1958 und 1962; STEGER 1953).

Die typischen Lungenveränderungen, die erst nach Befall des oberen Respirationstraktes auftreten (DAVIES), ähneln einer Pneumonie, einem Lungenabzeß odem einem Infarkt mit Pleuraergüssen. Auch eosinophile Infiltrationen mit Asthma wurden beobachtet. Röntgenologisch ähnelt das Bild einer Tuberkolose oder Silikose. Charakteristisch sind ein rascher Wechsel der Erscheinungen und das Nebeneinander frischer und abgeheilter Herde. Oft geht ein Bronchialasthma voraus (SCHETTLER 1970). Bei einer generalisierten Polyarteriitis nodosa weist etwa jeder vierte Patient eine Lungenbeteiligung auf (SCHETTLER). SWEET und BAGENSTOSS fanden unter 28 Fällen 8 mit Lungenbeteiligung.

4) SYSTEMATISCHER LUPUS ERYTHEMATOSUS

Ebenfalls unter die Kollagenkrankheiten zählt der systematische Lupus erythematosus, eine entzündliche Bindegewebserkrankung mit Überwiegendem Befall der kleinen Arterien (SCHETTLER). Allgemein herrscht die Auffassung vor, daß auch hier ein autoimmunologischer Prozeß zugrunde liegt: Wie im Tierexperiment festgestellt werden konnte, handelt es sich, ähnlich wie bei Polyarteriitis nodosa, um eine Übersensibilität vom Typ III (verzögerter Arthustyp). Wie DAVIES (1969) berichtet, stellten sich die immunologischen Befunde jedoch sehr kompliziert dar. Zwar sind die Autoantikörper nicht in vivo für eine Gewebszerstörung verantwortlich zu machen, da ein Eindringen in gesunde Zellen von ihnen bislang nicht be-

kannt ist. Andererseits können sie in vivo die Erythrozyten an ihrer Zelloberfläche angreifen und so zerstören. Lupus-erythematosus-ähnliche Symptome können auch durch Medikamente hervorgerufen werden: Als die Frequenz des Auftretens eines L.E. mit der des Einsatzes bestimmter Medikamente stieg, vermutete man eine ursächliche Beziehung. Nach Untersuchungen von LEE und SIEGEL (1968) sind etwa 20% der L.E.-Fälle in verschiedenen New Yorker Kliniken medikamentenbedingt. Dagegen gibt LEONHARDT (1964) zu bedenken, daß Patienten mit L.E. sehr anfällig für medikamenteninduzierte Reaktionen sind. Daher sei es nicht auszuschließen, daß schon vor der Einwirkung eines Medikaments eine L.E. bestanden habe. Die angeschuldigten Mittel sind Penicillin, Tetrazykline, Goldsalze, Phenylbutazon, Griseofulvin, Hydrallazin, INH, Carbamazepin ("Tegretal"), Phenytoin, Mesantoin, Streptomycin, Prokainamid, verschiedene Sulphonamide, PAS, Thiourazil, Trimetadion, Methyldopa, Guanoxin und Steroidhormone (DAVIES 1969; D'ARCY und GRIFFIN 1971). Auffallend oft sind Frauen von diesem Leiden befallen (SCHETTLER, DAVIES), wobei sich in den Familien- und Eigenanamnesen häufig Hinweise auf rheumatische Beschwerden finden.

Die Auswirkungen auf den Respirationstrakt sind beim systematischen und medikamenteninduzierten L.E. identisch. Nach Untersuchungen von HOFFBRAND und BECK (1966) an 24 Patienten mit systematischem L.E. hatten 16 Lungenveränderungen, die sich typischerweise wie folgt darstellten:

- 1) Pleuritis, gewöhnlich bilateral, ohne allzugroße Ergüsse; oft begleitet von Perikarditis und Fieber. Rasche Heilung nach Corticosteroidgaben.
- 2) Wiederholte Fieberanfälle mit Husten, Dyspnoe, Pleuritis und wenig Sputum. Das Krankheitsbild erinnerte in manchen Fällen an Bronchopneumonie oder Bronchitis, in anderen Fällen an Lungenödem oder Lungeninfarkt. Nach Antibiotikagaben trat keine, nach Corticosteroidgaben jedoch eine rasche Heilung ein.

- 3) Dyspnoe und Tachypnoe, Lungenschrumpfung begleitet von Zwerchfellhochstand. Das Diaphragma bewegte sich nur geringfügig während der Durchleuchtung. In Funktionstests erwies sich die Lunge als starr und klein, wobei der Gasaustausch entsprechend reduziert war. In keinem Fall konnten Herzinsuffizienz, Hochdruck, Anämie oder Urämie für die Dyspnoe verantwortlich gemacht werden.

HOFFBRAND und BECK vermuten als pathologische Hauptveränderung eine alveoläre Atelektase. Eine Hypothese versucht das mit einer Störung des die Oberflächenspannung der Lunge bewirkenden Films, der die Alveolen umgibt, zu erklären.

ARZNEIMITTELBEDINGTE LUNGENVERÄNDERUNGEN NICHT-ALLERGISCHER GENESE

1) Thrombosen und Embolien.

Einige Embolien wurden bereits oben besprochen (Fett-, Fremdkörper-, Luft- und Baumwollembolien). Hier interessiert noch die Emboliegefahr nach Einnahme von Ovulationshemmern. Zu diesem Problem nahmen LUDWIG (1970), MÜLLER (1965), OAKELY und SUMMERHILL (1968), sowie IMMAN und VESSEY (1968) eingehend Stellung. MÜLLER berichtet über einen Fall von tödlich verlaufener Lungenembolie bei einer 29jährigen Frau, die 6 Monate eine Ovulationshemmer eingenommen hatte. IMMAN und VESSEY untersuchten 1968 334 Todesfälle nach Lungen-, Koronar- und Zerebralthrombose bei Frauen im gebärfähigen Alter. Aufgrund ihrer Studie schloßen sie auf eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Entstehung einer Lungenembolie und dem Gebrauch von Ovulationshemmern. Zur Übersicht mag eine tabellarische Zusammenstellung weiterer in der Literatur bekannt gewordener Fälle tödlicher Lungenembolien nach Ovulationshemmern dienen (nach MÜLLER 1965).

Autor	Alter d. Patientin	Präparat	Dauer d. Appl. (in Monaten)	Obduktionsbefund	Begleit-krankheit
REED u. COON (1963)	55	Enovid	1	Thrombose d. li. V. iliofemoralis rezidiv. L. embolie	-
COHN u. SAID (1964)	28	Enovid	6	Venenthrombosen u. massive L.-embolien, frischer L.infarkt	-
LEATHER (1965)	24	Enovid	1	Thrombose d. li. V. iliaca communis u. li. V. iliaca ext. u. massive L.-embolien	-
REUTTER, SIEBENMANN, WEGMANN	22	Lyndiol	19 Tage	Thrombose d. li. V. iliaca, massive L.embolien, frische Parietalthrombose i. conus pulmonalis	-

(Zusammensetzung von "Lyndiol": 17- Ä-thinyl-4oestre-17 -ol (2,5mg)
Athinyloestradiol (C,05 mg).

Zusammensetzung von "Enovid": 2,5-10 mg Norethynodrel, 0,15-0,075 mg Mestranol).

Erwähnenswert scheint erstens, daß das Alter der Patientinnen um den Mittelwert von 30 Jahren lag, und zweitens, daß als Ausgangspunkt für die rezidivierenden Lungenembolien die Beinvenen angesehen werden müssen, die bei den Sektionen noch teilweise durch blande Thrombosen verschlossen gefunden wurden (MÜLLER). Als Ursache für die thrombotischen Gefäßverschlüsse, die sowohl Venen, als auch Arterien betreffen, werden folgende Faktoren genannt:

- 1) Allgemeine Gerinnungsstörung, insbesondere Störung von Faktor VII (Proconvertin), Faktor VIII (Antihämophiles Globulin), Faktor II (Antihämophiler Faktor C) und Faktor X (Stuart-Powerfaktor). Möglicherweise sind auch Störungen des Prothrombins und des Fibrinolyse-Systems vorhanden (D'ARCY und GRIFFIN 1971).
- 2) Beeinflussung hämodynamischer Faktoren (GOODRICH und WOOD 1968). Einer der Hauptmechanismen ist sicherlich eine Hypervolämie, die aufgrund der den oralen Kontrazeptiva zugeschriebenen Natrium- und Flüssigkeitsretention entsteht, woraus eine Stagnation des Blutflusses resultiert. Dies kann dann der Entstehung einer Thrombose Vorschub leisten.
- 3) Der Einfluß genetischer Faktoren.
JICK (1969) fand heraus, daß das Risiko einer venösen Thromboembolie nach Einnahme der "Pille" nur etwa $\frac{1}{3}$ so groß ist bei Frauen mit Blutgruppe O, als bei denen mit den anderen drei Blutgruppen. Möglicherweise kann dieses Phänomen damit erklärt werden, daß bei den Frauen mit Blutgruppe O eine relativ niedrige Menge an antihämophilen Globin (Faktor VIII) vorhanden ist (PRESTON und BARR 1964).

Auch nach Behandlung, besonders nach langdauernder, mit Corticosteroiden und Corticotrophin (ACTH) wurden Thrombosen und Thrombophlebitis beobachtet: GOODMAN (1964) beschrieb eine tödlich verlaufene Arterienthrombose der Lunge bei zwei Kindern im Alter von 4 und 5 Jahren, die wegen einer Nephrose mit einer täglichen Dosis von 25-80 mg Prednison behandelt wurden. BOCK stellte 1966 unter 412 wegen neurologischer Beschwerden mit Corticosteroiden behandelten Patienten bei 11 (= 3%) Thrombose und Embolie fest.

2) Ö d e m e

SILBER (1959) berichtet über die Entstehung eines Lungenödems bei Süchtigen nach einer Überdosis an Opiaten, vor allem bei Heroin. Der Wirkungsmechanismus ist jedoch noch nicht bekannt.

3) F i b r o t i s c h e S y n d r o m e

Oben haben wir bereits fibrotische Lungenveränderungen nach Einwirkung von Sauerstoff, Hexamethonium, öligen Kontrastmitteln und "Pituitary Snuff" unter anderen Aspekten erwähnt. Daneben werden in der Literatur auch Medikamente wie Busulphan, Methysergid, Mentholöl-haltige Nasentropfen und die Hydantoine für die Entstehung einer Lungenfibrose verantwortlich gemacht.

Busulphan, eine dem Hexamethonium chemisch verwandte Substanz, die bei chronisch granulozytärer Leukämie gegeben wird, soll nach Berichten von MIN KYUNG WAN und GYORKEY (1968) nach langdauernder Behandlung wegen Hämoplastose eine diffuse interstitielle Lungenfibrose mit atypischer Alveolarzellhyperplasie und Karzinomentwicklung hervorgerufen haben. Die Autoren verweisen auf Ähnlichkeiten der feingeweblichen Merkmale mit denen der strahlengeschädigten Lunge (Alteration der Gefäße, Verbreiterung der Alveolarsepten, regressive Polymorphie der Alveolarepithelien, Veränderungen des elastischen Fasernetzes siehe oben). HEARD und COOKE (1968) sind der Ansicht, daß Busulphan bestimmte Zellveränderungen im ganzen Körper hervorruft, so auch Veränderungen an den alveolären Riesenzellen (Typ B), die die elastischen Fasernetze produzieren. Funktionsstörungen dieser Zellen haben eine Vergrößerung der Oberflächenspannung und damit eine Neigung zu intraalveolären Ödemen zur Folge. Endstadium ist eine diffuse interstitielle Fibrose.

GRAHAM untersuchte 1964, 1966 und 1968 das Migränemittel Methysergid auf seine Nebenwirkungen hin. In mehreren Berichten - etwa 150 Fälle

waren bis 1968 in der Literatur bekannt - wird auf einen Zusammenhang Methysergid - retroperitoneale Fibrose aufmerksam gemacht (GRAHAM 1966 und 1968; WAGENKNECHT 1972). GRAHAM fand bei der Durchsicht der Literatur über diesen Zusammenhang heraus, daß mehrere Patienten auch pleuro-pulmonäre Fibrosen aufwiesen. Dieses Krankheitsbild wurde jedoch wegen des urogenitalen Problems kaum beobachtet (D'ARCY und GRIFFIN). Die Ergebnisse der Untersuchung ließen vermuten, daß bevorzugt männliche Patienten diese Lungensymptome entwickelten: Alle 16 Patienten mit pleuro-pulmonaler Fibrose waren Männer. Das klinische Bild im Einzelnen (GRAHAM 1966 an Hand der Symptome von drei Patienten):

Brustschmerzen, Dyspnoe, knarrende Reibegeräusche der Pleura, die oft für den Patienten selbst hörbar waren, Fieber und Pleuraergüsse. Das Röntgenbild zeigte eine große, oft tumorähnliche fibrotische Läsion, die meist im posterioren Raum lokalisiert war. Die Lungenbiopsie ergab eine Fibrose um die Gefäße und die terminalen Bronchiolen herum, sowie ein perivasales, entzündliches Exudat, bestehend aus Plasmazellen und Lymphozyten. All diese Erscheinungen bildeten sich langsam zurück, wenn Methysergid abgesetzt wurde.

Als Mechanismus der Methysergid-Wirkung werden drei Möglichkeiten diskutiert (nach GRAHAM):

- 1) Einige Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen Methysergid und Hydrallazin in ihrer Eigenschaft, Kollagenkrankheiten hervorzurufen.
- 2) Als zweites wird ein Autoimmunmechanismus aufgrund der Natur der im Exudat befindlichen Zellen vermutet.
- 3) Drittens wird auf die Eigenschaft des Methysergid verwiesen, vasokonstringierend zu wirken: Eine langdauernde Konstriktion der Arteriolen führt bei empfänglichen Personen zu einer Dilatation der Venolen, dadurch zum Ausfluß eines proteinreichen Exudats und schließlich zur Entstehung einer Fibrose.

Mehrere Autoren berichten über Fälle von sogenannter Ölpneumonitis nach Gebrauch von "Nasentropfen" (CORPER und FREED 1922; FISCHER-WASELS 1933; ROSSIER und BÜHLMANN 1949). FISCHER-WASELS fand bei einer Frau, die über 10 Jahre lang wegen einer Rhinitis 1% Metholöl-haltige Nasentropfen eingenommen hatte, im Bereich der Lungenwurzel harte, knotige Veränderungen, die unscharf begrenzt und vereinzelt auch in anderen Lungenabschnitten vorhanden waren. Die Spalten zwischen diesen Knoten waren von einer fettähnlichen Substanz angefüllt, die sich mit Sudanrot anfärben ließ. Unter Umständen können solche Fettröpfchen im Sputum erscheinen und damit diagnostische Bedeutung haben (siehe auch ROSSIER und BÜHLMANN 1949). Öle erzeugen immer chronische Entzündungen im Lungengewebe. Dabei ist jedoch festzuhalten, daß pflanzliche Öle wesentlich besser verträglich sind, als Mineralöle und diese wiederum besser verträglich als tierische Öle, welche zum Teil emulgisiert und hydrolisiert werden (DAVIES 1969). Die Entzündung ist wahrscheinlich auf die bei der Hydrolyse freiwerdenden Fettsäuren zurückzuführen. Eine Lungenfibrose entsteht durch Mineralöle und Paraffinöle, die zwar emulgisiert, nicht aber hydrolisiert werden (TURNER 1970; STOFER 1961).

DAVIES (1969) gibt an, daß Aspiration von Milch bei Säuglingen zu einer tödlich verlaufenden Reaktion der Lunge aufgrund einer Überempfindlichkeit vom Soforttyp (Typ I) oder vom verzögerten Arthustyp (Typ III) führt. Des weiteren ist eine Ölpneumonitis besonders häufig bei kranken Säuglingen und Kleinkindern mit einer Dysphagie oder Brechneigung (nach VOLK (1951) besteht eine Häufigkeit von etwa 15%). Die Symptome sind auffällig: Husten, Dyspnoe und gelegentlich Bluthusten. Lungeninfektionen sind bei solchen Patienten nicht selten. TURNER (1971) zufolge treten nach Aspiration öligter Stoffe akut entzündliche Reaktionen in der Lunge auf, während nach längerem Gebrauch granulomatoöse Gewebsformationen (Ölgranulome) entstehen.

C) DAS BEISPIEL HYDANTOIN

Der Frage nach dem von MOORE (1959) vermuteten Zusammenhang zwischen Hydantoin und der Entstehung einer diffusen interstitiellen Lungenfibrose wollen wir uns in einer eingehenderen Betrachtung widmen.

Von den antikonvulsiv wirkenden Hydantoinerivaten (Diphenylhydantoin (DPH), Mesantoin, Ethoin, Phentoin) sind nach zahlreichen Literaturberichten die verschiedensten Nebenwirkungen bekannt. Hier eine kurze Übersicht, die die "Excerpta Medica Foundation" nach Veröffentlichungen der Jahre 1953 - 67 herausgab:

- 1) Allergische Reaktionen vom Serumkrankheitstyp (Soforttyp).
Die Symptome bestehen aus Fieber, Konjunktivitis, Muskelschwäche, Gelenkschmerzen, Lymphadenopathie, manchmal Leukopenie und/oder Eosinophilie.
- 2) Nebenwirkungen auf das Blut:
Megaloblastische Anämie ist eine der Nebenwirkungen bei Langzeittherapie. Die Behandlungsdauer reichte von 1 Monat bis zu 21 Jahren, wobei der Durchschnitt 6 Jahre betrug (SIMPSON 1966). Selten sind Berichte über eine Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Methhämoglobinämie nach Hydantoinen. Bereits erwähnt wurde der Zusammenhang Lupuserythematosus - Hydantoine. In einem Bericht wurden unter 35 Fällen 7 mit hydantoinbedingten L.E. gefunden, in einem anderen waren es 5 unter 95 Fällen.
- 3) An Nebenwirkungen auf die Haut wurden masernähnliche Exantheme generalisierter Lupus erythematosus, Erythrodermie, Erythema multiforme und Hyperpigmentation gefunden. Konjunktivitis und Arthritis können ebenfalls von Hautausschlägen begleitet sein. (Siehe dazu auch Ziff. 1).

4) An Nebenwirkungen auf den Intestinaltrakt sind Übelkeit und Erbrechen bekannt.

5) Herz:

Geringe Veränderungen wurden am EKG beschrieben (MALLACH und Mitarbeiter), wobei hauptsächlich die T-Zacke betroffen ist (Verlängerung der P-R-Strecke, Senkung der T-Zacke). Weiterhin wurde bei 26 Patienten, die wegen kardialer Arrhythmien behandelt wurden, nach einer Dosis von 100 mg Hydantoin eine Bradykardie (Herzfrequenz = 30/min) und eine Hypotonie beobachtet. Nach einer Hydantoingabe von 250 mg folgte bei einem anderen Patienten ein atrioventrikulärer Block, der 3 Minuten dauerte.

6) Die Leber ist seltener von Schädigungen betroffen. Hepatomegalie mit oder ohne Ikterus, oder toxische Hepatitis treten meist in Kombination mit anderen allergischen Reaktionen auf.

7) Die häufigste neurologische Nebenwirkung ist das Cerebellarsyndrom, das mit Ataxie, Schwindel, Tremor und Nystagmus einhergeht. Es verschwindet sofort nach Absetzen des Medikaments. Weiterhin wurden Myasthenie (REGLI 1965), toxische Psychose (ROTHERMILCH 1966) und periphere Neuritis (BOSCHI und MENOZZI 1965) beobachtet.

8) Endokrinologische Nebenwirkungen:

Selten sind Hirsutismus und Hypertrichose beschrieben worden. CANTU und SCHWAB (1966) fanden bei 39 Patienten, die 14 Tage mit Hydantoin behandelt wurden, ein signifikantes Absinken des proteingebundenen Jods im Serum. Sie führten dies weniger auf die Behandlungsdauer als auf den Hspiegel im Blut zurück.

9) Eine sehr häufige H.-Nebenwirkung ist eine Hypertrophie und Hyperplasie der Gingiva. (Darauf wird später noch genauer eingegangen.)

- 10) MOORE (1959) stellte in seiner Veröffentlichung "Pulmonary Changes in Hydantoin Therapy" auf Röntgenaufnahmen von 31 Patienten bröncovaskuläre Zeichnungen oder eine diffuse interstitielle Fibrose fest. Den Anlaß für seine Untersuchungen gab ihm folgender Fall: Eine 42jährige Patientin wurde seit ihrer Pubertät wegen Epilepsie mit den verschiedensten antikonvulsiven Medikamenten behandelt. Seit 1945 hatte Sie Methoin (Mesantoin) bekommen. 1949 traten jedoch Nebenwirkungen in Form abdomineller Beschwerden und eines diffusen masernähnlichen Ausschlages an Rumpf und Extremitäten auf, weshalb das Mittel abgesetzt werden mußte. Auf das DH, das ihr anstelle des Mesantoin gegeben wurde, entwickelte sie jedoch eine Allergie in Form einer schweren Ataxie und von Seh- und Sprachstörungen, weswegen man wieder zu einer Mesantoin-Barbiturat-Kombination in geringer Dosierung zurückkehrte. Daraufhin blieb sie beschwerdefrei. Nach einem Verkehrsunfall 1953 und kurz darauf einsetzenden Schmerzen in der linken Brust, wurde eine Röntgenaufnahme gemacht, auf der fleckige Verschattungen, die an Tracheobronchitis, Pneumonitis oder an eine Allergie erinnerten, festgestellt wurden. Nachdem ihr 1954 die Gebärmutter wegen ausgedehnter fibröser Verwachsungen entfernt worden war, traten wieder Beschwerden in der linken Brustseite auf. Eine erneute röntgenologische Untersuchung zeigte unverändert die feinfleckigen Verschattungen in allen Lungenfeldern. Als Verdachtsdiagnose wurde ein allergisches Geschehen ("LÖFFLERs Pneumonitis") angenommen. 1958 wurde die Patientin zur Abklärung in eine Universitätsklinik eingewiesen, wo sie eingehend immunologisch untersucht wurde. (Hierzu keine näheren Angaben MOOREs). Der abschließende röntgenologische Befund lautete: "Es könnte sich um eine allergische Reaktion handeln. Das Bild gleicht dem einer Sarkoidose, Löfflersyndrom, eosinophilen Granulose oder Tuberkulose. Es ist eine auf-

fällige Diskrepanz zwischen den klinischen Symptomen und den Lungenveränderungen vorhanden. Tuberkulose, Pilzinfektion, Sarkoidose und Lupus erythematosus müssen ausgeschlossen werden. Ohne Biopsie könnte man die Verdachtsdiagnose "Lungenfibrose unbekannter Genese" stellen. Hier erinnerte sich MOORE an die zahlreichen Berichte über die Entstehung einer Gingivahyperthrophie nach Hydantoingaben, in denen die Autoren die Epithel- und Kollagenproliferationen auf ein allergisches Geschehen zurückführten. Da nun die Patientin eine normale Gingiva hatte, fragte sich MOORE, ob nicht die röntgenologischen Befunde eine Proliferation der epithelialen und bindegeweblichen Komponenten der Bronchiolen oder überhaupt eine Kollagenkrankheit repräsentieren, die den Nebenwirkungen auf das Zahnfleisch bei anderen Patienten mit Hydantoinmedikation vergleichbar seien. Anders ausgedrückt: Kann das Hydantoin, wenn es nicht auf das Gingivagewebe im Sinne einer Hyperplasie wirkt, das Lungengewebe durch eine Bindegewebsproliferation verändern?

Methodisch ging MOORE bei seiner Untersuchung folgendermaßen vor: Er wählte 31 Patienten zufällig aus einem größeren Krankengut aus, wobei alle mit Hydantoinpräparaten behandelt wurden. 24 von ihnen bekamen Diphenylhydantoin (DPH) allein, 4 eine Kombination von DH und Mesantoin, 7 Patienten nahmen einmal Methoin ein, davon hatten 3 Methoin allein. Die kürzeste Behandlungsdauer lag bei 2 Jahren, die längste bei 12 Jahren.

Von diesen 31 Patienten wurden nun Röntgenaufnahmen angefertigt und immer von dem selben Röntgenologen interpretiert. Dabei wurden die Stärkegrade der bronchovaskulären Zeichnung bzw. der interstitiellen Lungenfibrose eingeteilt nach:

- O = kein Befund
- x = leichter Befund
- xx = mäßiger Befund
- xxx = massiver Befund

Nach dem gleichen Schema wurde bei jedem Patient auch die Gingiva auf eventuelle Hyperplasien hin untersucht und beurteilt. Von den Patienten waren 18 männlichen und 13 weiblichen Geschlechts, im Alter von 13 bis 59 Jahren.

Das Untersuchungsergebnis, tabellarisch zusammengefaßt, lautete:

Fallnr.	Geschlecht	Alter	Gingivahyperplasie	Lungenfibrose
1	weiblich	50	0	xxx
2	weiblich	39	x	0
3	weiblich	38	x	xx
4	männlich	41	0	xx
5	männlich	58	0	xx
6	männlich	35	xxx	x
7	weiblich	42	0	xx
8	weiblich	59	x	x
9	männlich	46	0	xxx
10	weiblich	48	0	x
11	männlich	13	xx	x
12	männlich	50	xx	x
13	männlich	33	0	xx
14	männlich	18	x	x
15	männlich	33	0	xx
16	weiblich	18	xxx	x
17	männlich	33	0	xxx
18	männlich	35	0	xx
19	männlich	15	x	xx
20	weiblich	19	xxx	x
21	männlich	18	x	x
22	weiblich	25	x	0
23	männlich	38	0	x
24	männlich	57	0	xx
25	männlich	22	0	xxx
26	weiblich	47	x	xxx
27	männlich	31	0	x
28	weiblich	43	0	xx
29	weiblich	28	0	0
30	männlich	36	0	xxx
31	weiblich	16	xxx	0

Aus obigem Bild ergab sich für MOORE eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen der Entstehung einer Gingivahyperplasie und der einer Lungenfibrose durch Hydantoin, d.h., wenn die Lunge das "Zielorgan" war, war die Gingiva nicht betroffen, bzw. umgekehrt, wenn eine Gingivahyperplasie vorlag, gabe es keine oder nur geringgradige Lungenveränderungen.

Um die Ergebnisse und Schlußfolgerungen aus MOOREs Untersuchungen zu überprüfen, haben wir von 100 Epilepsiepatienten der Nervenheilanstalt Haar bei München und Gabersee bei Wasserburg am Inn Röntgenaufnahmen fertigen lassen, die alle von Herrn Prof. BLAHA (Gauting) interpretiert wurden. Wir haben uns bei der Beurteilung einer ähnlichen Skala bedient, wonach 0 = keine, (x) = eine leichte, x = eine mäßig ausgeprägte und xx = eine massive bronchovaskuläre Zeichnungsvermehrung bzw. Lungenfibrose bedeutet. (Entsprechendes gilt für die Gingivaveränderung). Das Patientengut wurde nach der Dauer der Hydantoinbehandlung ausgewählt, (mindestens 2 Jahre) wobei der Zeitraum zwischen 2 Jahren und 23 Jahren Hydantoinbehandlung schwankte. Dem Krankenblatt wurden außerdem Angaben über den Zeitpunkt des ersten Auftretens der Anfälle, über den Namen des Hydantoinpräparats, dessen Dosierung, sowie über andere gleichzeitig gegebene Medikamente und deren Dosierung und schließlich über etwaige frühere Lungenerkrankungen entnommen. Ferner wurde auch die Gingiva nach obigem Schema auf mögliche Hyperplasien hin untersucht.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 44 Jahre, wobei der jüngste 19, der älteste 70 Jahre alt war. 59 Patienten waren männlichen, 41 weiblichen Geschlechts.

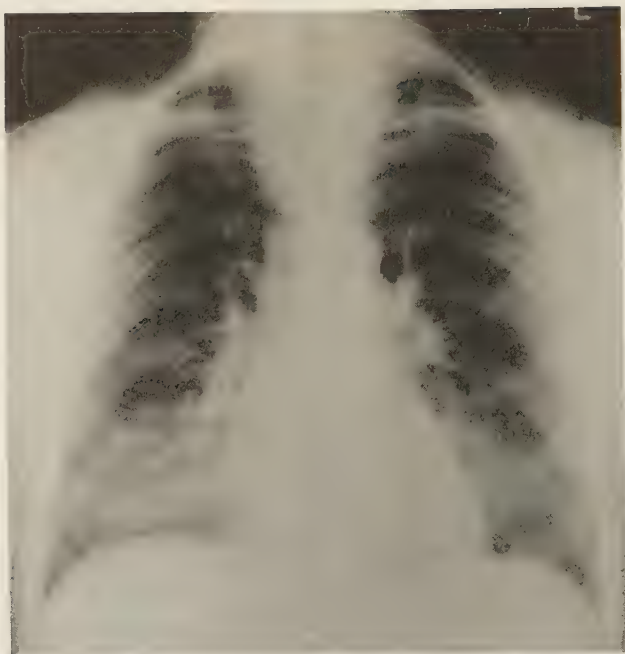
Hier drei Beispiele der verschiedenen Stärkegrade der Lungenveränderungen:



BEISPIEL 1: FALL NR. 41, E.W. - "LEICHTE LUNGENFIBROSE" (x)



BEISPIEL 2: FALL NR. 72, R.K. - MÄSSIGE LUNGENFIBROSE x



BEISPIEL 3: FALL NR. 20, ST.A. - DEUTLICHE LUNGENFIBROSE xx

F.Nr.	A.	G.	B.D.	HYDANTOIN PRÄPERAT-DOSIS	ANDERE MEDIKAMENTE PRÄPERATE - DOSIS	GV	LV	FRÜHERE LUNGENKRT. u. RÖNTGENBEFUNDE
1	36	w	11	Zentropil 3x1	Prominal Opsolot 3x1		0	
2	47	w	14	Zentropil 3x1	Prominal Luminal		0 0	
3	46	w	18	Zentropil 3x1	Tegretal		xx 0	
4	56	m	7	Comital 3x1	Truxal 100mg/die		0	
5	53	w	15	Zentropil 3x1	Prominal 0,2mg/die	0	0	
6	65	w	13	Zentropil 3x1	Prominal 0,2mg/die	0	0	
7	34	w	12	Zentropil 3x1	Luminal 2 x 0,1mg/die		0	1971 fleckige Einlagerungen in beiden Hili; im re. ICR betonte Streifenzeichnung
8	39	w	22	Zentropil 3x1	Prominal		0 0	
9	48	w	4	Zentropil 3x1	Luminal 2 x 0,1mg/die	0	(x)	fragl. Pleuritisreste links, besondere Betonung bei der Unterfelder
10	42	m	6	Zentropil 2x1	Luminal Serpasil 0,2mg 100mg		0	fragl. spez. Prozeß i. d. re. Spitze, keine Fibrose
11	34	m	16	Zentropil 3x1	Luminal Truxal 200mg Prominal 2 x 1/2mg		0	fragl. Pleuritisreste links

F.Nr.	A.	G.	B.D.	HYDANTOIN PRÄPERAT-DOSIS	ANDERE MEDIKAMENTE PRÄPERATE - DOSIS	GV	LV	FRÜHERE LUNGENKRT. u. RÖNTGENBEFUNDE
12	57	m	8	Zentropil 3x1	Luminal Prominal 0,1mg 0,2mg		0	Pleuritisreste li.
13	34	w	17	Zentropil 2- 3x1	Luminal Truxal 0,1mg	(x)	0	
14	67	m	22	Zentropil 2x1	Prominal 0,2mg	0	0	Pleuritisreste re.
15	23	m	2	Zentropil 3x1	Valium	xx	0	
16	41	m	22	Zentropil 3x1	Lyogen 3 x 1/2mg		0	
17	51	m	17	Zentropil 3x1	Prominal 1 x 1/die	0	0	fleckig durchsetzte Hili; re. verminder- te Gefäßzeichnung
18	65	m	15	Zentropil 2x1			Proth (x)	
19	40	m	7	Zentropil 3x1	Lyogen 2x2mg	Proth	0	re. 1. ICR bohnen- große Flecke, wahrscheinlich alte Herde
20	46	m	8	Zentropil 3x1	Lyogen Tegretal 3x2mg 2x1mg	zahn los	xx	
21	40	m	?	Zentropil 2x1			0	
22	37	m	16	Zentropil 3x1	Prominal 1x0,2mg	(x)	0	
23	39	m	11	Zentropil 3x1	Luminal		(x)	0
24	55	m	14	Mesantoin 3x1			0	0

F.Nr.	A.	G.	B.D.	HYDANTOIN PRÄPERAT-DOSIS	ANDERE MEDIKAMENTE PRÄPERATE - DOSIS	GV	LV	FRÜHERE LUNGENKRT. u. RÖNTGENBEFUNDE
25	50	m	21	Zentropil 3x1	Prominal 1x0,2mg	0	0	Rö.: 1959 li. Hilus bohngroßer Fleck 1972: fragl. Verdich- tung li. UF.
26	25	m		Zentropil 3x1		0	0	
27	28	m	5	Zentropil 3x1		0	0	
28	44	m	18	Zentropil 3x1 (Mesantoin 1954)	Luminal Dezentan	(x)	0	
29	31	m	6	Mesantoin 3x1	Tegretal	0	0	bronchitische Zeichen
30	52	m	8	Zentropil 3x1		(x)	0	
31	42	m	14	Zentropil 3x1	Melleril 2x200 mg/die	x	0	bohngroßer derber Fleck rechts i. Schatten d. 2. Vor- derrippe
32	65	m	10	Zentropil 1- 2x1	Tegretal 3-4/die		0	LK-Vergr. re., CA?
33	47	m	22	Zentropil 3x1	Prom., Lum., Melleril, Valium	(x)	0	
34	65	w	19	Zentropil 3x1	Prominal 1x0,2mg	x	0	
35	26	m	8	Comital (2Jahre) Zentropil 3x1	Dezentan Lyogen	x	0	
36	26	w	4	Zentropil 3x1	Prominal 2x1/2	xx	0	homogen, feinherdige Verschattung, li. UF

F.Nr.	A.	G.	B.D.	HYDANTOIN PRÄPERAT-DOSIS	ANDERE MEDIKAMENTE PRÄPERATE - DOSIS	GV	LV	FRÜHERE LUNGENKRT. u. RÖNTGENBEFUNDE
37	51	w	21	Zentropil 3x1	Prom., Tegretal Haloperdiol		0	offene Tbc 1956 - 1964
38	55	w	14	Zentropil 2x1	Prominal Akineton	0	0	Granulome bd. UF
39	23	w	5	Zentropil 3x1	Atosil, Opsolot Melleril	0	0	1969: Tbc li. OF 1970: Pleurit. exsud.
40	68	w	15	Zentropil 3x1	Prom. 3x0,1 Tegretal 2x1/2 Dezentan 4mg	Proth 0	0	1955: Atelektasen bd. UF 1958: Pleurit.
41	60	w	23	Zentropil 2x1	Luminal, Tegretal Dezentan	(x)	(x)	
42	52	w	10	Zentropil 3x1	Prom., Dezentan, Atosil	0	0	
43	51	w	17	Zentropil 3x1	Prom., Tegretal	0	0	1955: RÖ.: Abgeheil- te Hilusdrüsentbc
44	26	w	11	Zentropil 2x1	Dezentan, Prominal, Opsolot	0	0	
45	59	w	8	Zentropil 3x1	Tegretal	0	0	
46	29	w	3	Zentropil 2x1		OK: (x) UK: 0	0 0	
47	41	w	15	Zentropil 3x1	Prom., Melleril, Luminal	0	0	
48	63	m	18	Zentropil 3x1	Prominal	0	(x)	
49	25	m	8	Zentropil 2x1	Prominal, Luminal	0	0	1962-66: Tbc

F.Nr.	A.	G.	B.D.	HYDANTOIN PRÄPERAT-DOSIS	ANDERE MEDIKAMENTE PRÄPERATE - DOSIS	GV	LV	FRÜHERE LUNGENKRT. u. RÖNTGENBEFUNDE
50	48	m	10	Zentropil 3- 4x1	Tegretal		0	Seit 1962 Tbc
51	55	m	17	Zentropil 2x1	Prominal Luminal	OK: z1 0 UK: (x) 0		
52	40	m	15	Comital (1957-61) Zentropil 3x1		0	0	LK-Vergr. re., Pneumonie als Kind
53	33	m	6	Zentropil 3x1	Valium Akineton Melleril	0	0	
54	38	m	4	Zentropil 3x1	Megaphen 3x50mg	(x)	0	1956: Hilus-Tbc abgeht.
55	26	m	12	Zentronal 3x1	Tegretal, Somnifen	0	0	
56	19	m	4	Zentropil 3x1	Tegretal 3x2/die	0	0	1957: Bronchopn.
57	49	m	13	Zentropil 3x1	Prominal 1x0,2mg	(x)	0	
58	23	m	4	Zentropil 2x1	Prominal 1x0,2mg	(x)		
59	57	w	17	Zentropil 3x1	Tegretal 4x1 Truxal 3x25mg	(x)	0	Pleuritisreste li. fragliche Herzinsuff.
60	40	w	11	Zentropil 3x1	Luminal Megaphen		0	fragliche Pleuraschw. links
61	36	w	19	Comital 3x1	Mylepsin 4x1/2	x	0	1970: Pleuritis exs. und Verdacht auf Tbc

F.Nr.	A.	G.	B.D.	HYDANTOIN PRÄPERAT-DOSIS	ANDERE MEDIKAMENTE PRÄPERATE - DOSIS	GV	LV	FRÜHERE LUNGENKRT. u. RÖNTGENBEFUNDE
62	35	m	20	Zentropil 4x1	Prominal Luminal		0	Infiltrationen bd. UF, nach Lokalisation nicht einer Allg.reak- tion entsprechend.
63	42	w	9	Zentropil 3x1	Luminal Prominal	x	0	1966: Basal- bronchitis
64	50	w	4	Zentropil 3- 4x1	Valium 3x1/2	0	0	
65	70	w	22	Zentropil 2- 3x1	Luminal Prominal	z1	0	
66	50	w	9	Zentropil 3x1		Proth.0		Rundherd, nicht Arzneimittelbedingt, re. UF.
67	34	w	12	Zentropil 3- 4x1	Luminal, Truxal Dezentan	0	0	
68	48	w	17	Zentropil 2- 3x1	Prominal Tegretal		Proth.0	
69	37	m	5	Zentropil 2x1	Luminal	0	0	
70	53	m	15	Zentropil 3x1	Valium	(x)	(x)	Pneumonie i.d. Ju- gend, Dyspnoe, seit 1971 Husten, Pleuri- tisreste li., vermehrt netzig-streifige Zeichnung
71	66	m	21	Zentropil 3x1	Luminal 0,1mg	Proth.0		1970: doppelseitige Pneumonie
72	41	m	7	Zentropil 2x1	Valium	0	x	

F.Nr.	A.	G.	B.D.	HYDANTOIN PRÄPERAT-DOSIS	ANDERE MEDIKAMENTE PRÄPERATE - DOSIS	GV	LV	FRÜHERE LUNGENKRT. u. RÖNTGENBEFUNDE
73	32	m	8	Zentropil 3x1	Valium, Mylepsin, Haloperdiol	0	0	
74	34	m	15	Zentropil 3x1	Prominal	0	0	
75	54	m	10	Zentropil 3x1	Tegretal 3x1 Luminal 0,1mg	0	0	
76	50	m	5	Zentropil 3x1	Luminal, Prominal, Tegretal (3x2)	0	(x)	verteilte Herde re., 2.-3. ICR
77	36	m	8	Zentropil 3x1	Luminal, Prominal	0	0	
78	45	m	8	Zentropil 2x1		(x)	(x)	1953: Pneumonie, 1965: akt., doppels. Streuungs-Tbc
79	51	m	5	Zentropil 3x1	Melleril 3x1/8mg	0	(x)	
80	52	m	2	Zentropil 3x1	Melleril, Mylepsin		0	
81	47	m	4	Zentropil 3x1		0	0	
82	57	w	20	Zentropil 2x1	Luminal 0,1mg Prominal 0,2mg	z1	0	Tuberkulosereste
83	64	w	7	Zentropil 1- 2x1	Prominal 0,1mg	(x)	0	
84	68	w	6	Zentropil 2x1	Prominal, Dezentan	0	0	Pleuraerguß re., Herzinsuffizienz
85	65	w	7	Zentropil 2- 3x1	Prominal	Proth.0		1971: Bronchopneu- monie li., globale Herzinsuffizienz

F.Nr.	A.	G.	B.D.	HYDANTOIN PRÄPERAT-DOSIS	ANDERE MEDIKAMENTE PRÄPERATE - DOSIS	GV	LV	FRÜHERE LUNGENKRT. u. RÖNTGENBEFUNDE
86	24	m	5	Zentropil 3x1			0	
87	52	m	12	Zentropil 3x1	Luminal 0,2		0	
88	64	m	17	Zentropil 1- 2x1		0	0	vereinzelte, kalk- dichte Flecken
89	34	m	3	Zentropil 3x1	Valium, Tegretal		0	
90	30	m	15	Zentropil 3x1			0	
91	45	m	17	Zentropil 3x1	Luminal Lyogen 0,1 3x2	0	0	
92	28	w	3	Zentropil 3x1 (1969: Phenhydan)			0	
93	37	w	14	Zentropil 3x1	Prominal Tegretal Mylepsin 3x2 2x2	OK: (x) 0 UK: 0 0	0	Spitzenrizzirrhose li. prod. Herde li. UF
94	30	w	8	Zentropil 3x1	Luminal Haloperdiol	xx	0	
95	26	w	6	Zentropil 2- 3x1 (1967: Mesantoin)	Mylepsin Tegretal	(x)	0	
96	31	w	10	Zentropil 2- 3x1	Prominal Haloperdiol Melleril 0,2	x	0	fleckig durchsetzte Hili beidseits.
97	33	m	8	Zentropil 2x1	Truxal Neurozil 250mg 100mg		0	

F.Nr.	A.	G.	B.D.	HYDANTOIN PRÄPERAT-DOSIS	ANDERE MEDIKAMENTE PRÄPERATE - DOSIS	GV	LV	FRÜHERE LUNGENKRT. u. RÖNTGENBEFUNDE
98	52	m	11	Zentropil 2- 3x1	Luminal 0,2		0	
99	51	m	21	Zentropil 3- 4x1	Luminal 0,1 Tegretal 4-6x1		0	
100	36	w	19	Zentropil 2- 3x1	Luminal	0	0	

Zur Bedeutung der Abkürzungen:

F.Nr. = Fallnummer

A. = Alter

G. = Geschlecht

B.D. = Behandlungsdauer

GV = Gingivaveränderungen

LV = Lungenveränderungen

Zu obiger Tabelle ist zu bemerken, daß bei insgesamt 22 Patienten die Gingiva nicht untersucht werden konnte, da sie entweder aus den betreffenden Anstalten bereits entlassen (19 Patienten) oder aber verstorben waren (3 Fälle).

Wichtig zur Beurteilung der Gingivahyperplasie ist, daß sie an das Vorhandensein von Zähnen gebunden ist. Umgekehrt kann aber auch eine Gingivahyperplasie dazu führen, daß die Patienten bei fortschreitender Erkrankung ihre Zähne verlieren. (TRIADAN 1968). Bei den Protheseträgern war es beinahe ausgeschlossen, festzustellen, ob sie ihre Zähne aufgrund einer Zahnfleischwucherung verloren hatten; weder aus dem Krankenblatt, noch von den Patienten selbst - entweder sie hatten keine Erinnerung, mehr oder aber sie waren wegen ihrer langjährigen Epilepsie so debil, daß von ihnen keine glaubhaften Angaben zu erwarten waren - ließ sich etwas darüber in Erfahrung bringen. (Gleiches gilt natürlich auch für die zahnlosen Patienten ohne prothetische Versorgung).

Hieraus ergibt sich: Neben den oben genannten 22 Fällen kann auch die Gruppe der Zahnlosen und der Prothesenträger (zusammen 11 Fälle) nicht zum Vergleich mit der MOOREschen Untersuchung herangezogen werden, so daß lediglich 67 Fälle brauchbar sind.

Häufigkeit an "Lungenfibrosen" unter den 100 gesichteten Röntgenaufnahmen

Wir konnten in 9 Fällen eine leichte ((x)) (Fälle 9,18,41,48,58,69,76, 78,79), in einem Fall eine mäßige (x) (Fall 72) und in ebenfalls einem Fall eine deutliche (xx) (Fall 20) "Lungenfibrose" feststellen. Das ergibt eine Häufigkeit von 11%. Hierbei bleibt festzuhalten, daß wir aufgrund des Röntgenbefundes lediglich bei zwei Fällen (= 2%) eine sichere "Lungenfibrose" fanden, während diese Diagnose in den übrigen 9 Fällen (= 9%) mit Hilfe des Röntgenbildes nicht mit Sicherheit zu stellen war. (Wir werden dieses Problem im Abschnitt "Kann eine sichere Aussage über den Zusammenhang Hydantoin - Lungenfibrose gemacht werden?" eingehend diskutieren.)

Für die zum Vergleich mit der MOORE'schen Untersuchung
brauchbaren 67 Fälle ergeben sich folgende Werte:

Lungenfibrosen traten in 8 Fällen = 11,9% auf, bei einem deutlichen Befund (Fall 72) (= 1,5%) und sieben nicht sicheren, leichten Befunden (Fälle 9,41,48,69,76,78,79) (= 10,5%).

An Gingivahyperplasien wurden unter den 67 brauchbaren Fällen 18 leichte ((x)), 5 mäßige (x) und 4 schwere (xx) Befunde erhoben. Zusammen ergibt das eine Häufigkeit von 27 Hyperplasiefällen oder 40,5%.

VERGLEICH DER BEIDEN UNTERSUCHUNGEN:

MOORE fand bei 27 seiner 31 Fälle (= 87%) eine Lungenfibrose, wobei 11 Patienten (= 35%) einen leichten und 16 (= 52%) einen mäßigen bis deutlichen Befund aufwiesen.

Wir dagegen fanden nur in 11% unserer Fälle eine Lungenfibrose, wobei der Anteil der gesicherten Befunde (mäßige bis deutliche) lediglich 1,5% betrug.

Gingivahyperplasien traten bei MOORE in 50% der Fälle auf, davon sind 19,3% mittlere bis deutliche Befunde, bzw. anders ausgedrückt, bei 25 Patienten (= 80,6%) war entweder keine (17 Fälle) oder nur eine leichte (8 Fälle) Hyperplasie vorhanden. (MOORE stellt dann diese 80,5% Lungenfibrosen gegenüber, um die nach seiner Meinung vorhandene inverse Beziehung Gingivahyperplasie - Lungenfibrose deutlich zu machen.)

In unserer Untersuchung hatten 57 Patienten (= 85,5%) keine (40) oder nur eine leichte (17) Gingivahyperplasie. Insgesamt ergab sich jedoch eine Häufigkeit an Hyperplasien von 40,5%, wovon 13,9% (9 Fälle) mittlere bis deutliche Befunde waren. Aufgrund unserer Zahlen, 11,9% bzw. 1,5% Lungenfibrosen bei 85,5% fehlenden oder leichten Gingivahyperplasien können wir eine solche inverse Beziehung nicht bestätigen.

Die Häufigkeitsrate der Gingivahyperplasien stimmt recht gut mit den anderen Untersuchungen überein. Die folgende Zusammenstellung der Ergebnisse verschiedener Autoren wurde aus TRIADAN: "Über die parodontalen Nebenwirkungen der chronischen Hydantoinbehandlung" auszugsweise übernommen.

AUTOREN	FALLZAHL	GINGIVAHYPERPLASIE IN %
ARNOLD und ULLRICH	45	35
BINDSBEY und STUBBE	130	42
ESTERBERG und WHITE	244	54
KIMBALL	119	57
MERRIT und FOSTER	182	22
MERRIT und PUTNAN	350	6
PANUSKA	1.048	42
ROBINSON	221	19
WEINLAND	102 (Kinder)	57
	111 (Männer)	27
	201 (Frauen)	23
APOSTOLOU	85	58

Der Durchschnittswert dieser (vollständigen) Tabelle beträgt bei 3.926 Fällen 40,9% Gingivahyperplasiehäufigkeit.

Im Folgenden seien noch einmal die für den Vergleich mit MOORE brauchbaren 67 Fälle zusammengestellt.

FALLNR.	ALTER	GESCHLECHT	GINGIVAHYPERPLASIE	LUNGENFIBROSE
3	46	w	xx	0
9	48	w	0	(x)
13	34	w	(x)	0
15	23	m	xx	0
22	37	m	(x)	0
23	39	m	(x)	0
28	44	m	(x)	0
30	52	m	(x)	0
31	42	m	x	0
33	47	m	(x)	0
34	65	w	(x)	0
35	26	m	x	0
36	26	w	xx	0
41	60	w	(x)	(x)
46	29	w	OK: (x) UK: 0	0
48	63	m	0	(x)
51	55	m	OK: zahelos UK: (x)	0
52	40	m	0	0
54	38	m	OK: zahelos UK: (x)	0
57	48	m	(x)	0
59	57	w	UK: (x)	0
61	36	w	x	0
63	42	w	x	0
69	53	m	(x)	(x)
72	41	m	0	x
76	50	m	0	(x)
78	45	m	(x)	(x)
79	51	m	0	(x)
83	64	w	(x)	0
93	37	w	OK: (x) UK: 0	0
94	30	w	xx	0
95	26	w	(x)	0
96	31	w	(x)	0

Weder Gingivahyperplasie, noch Lungenfibrose wiesen auf:

FALLNR.	ALTER	GESCHLECHT
5	53	w
17	51	m
25	50	m
38	55	w
42	52	w
53	33	m
77	36	m
91	45	m
2	47	w
66	65	w
8	39	w
14	67	m
24	55	m
26	25	m
27	28	m
29	31	m
39	23	w
43	51	w
44	26	w
45	59	w
47	41	w
49	25	m
55	26	m
56	19	m
64	50	w
67	34	w
70	37	m
73	32	m
74	34	m
75	54	m
81	47	m
84	68	m
88	64	w
100	36	w

DISKUSSION

Eine umgekehrte Beziehung zwischen einer Gingivahyperplasie und einer Lungenfibrose unter Hydantoin einfluß scheint, wie bereits oben erwähnt, nach unseren Ergebnissen nicht zu bestehen.

Die Häufigkeit des Auftretens einer Gingivahyperplasie stimmt in beiden Untersuchungen gut mit den Durchschnittswerten anderer Autoren überein.

Die Häufigkeit an hydantoinbedingten Lungenfibrosen, wie sie aus MOORES Veröffentlichung hervorgeht, können wir durch unsere Zahlen nicht bestätigen. Gleichwohl bleibt ein beträchtlicher Prozentsatz an Lungenfibrosen, wenn man dazu deren Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung vergleicht: Nach einer Zusammenstellung von UEHLINGER (1960) aus der Züricher Universitätsklinik kamen auf 25.000 stationäre Aufnahmen 45 Fälle von idiopathischen Lungenfibrosen, also knapp 0,2%.

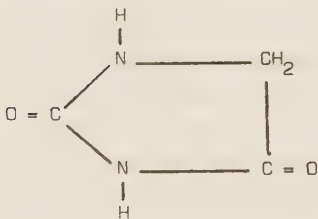
Hier stellt sich nun die Frage, ob das Hydantoin allein für die Lungenveränderungen verantwortlich ist, oder ob noch andere Faktoren beteiligt sind.

Die Entstehung einer Gingivahyperplasie kann wegen ihrer gewissen Ähnlichkeit zur Entstehung einer Lungenfibrose (Gingiva und Bronchiolen haben Gemeinsamkeiten in bestimmten Gewebsstrukturen, wie Epithelzellen, kollagenen Fasern und kleinen Blutgefäßen) vielleicht am besten zur Erläuterung der Hydantoinwirkung am Gewebe dienen, nicht zuletzt deshalb, weil dieses Gebiet eingehend untersucht ist. Die Frage, ob die angeführten Mechanismen auch für das Lungengewebe Gültigkeit haben, kann jedoch nur aufgeworfen, nicht aber beantwortet werden. In diese Zusammenhänge tiefer einzudringen, sei experimentellen Arbeiten überlassen.

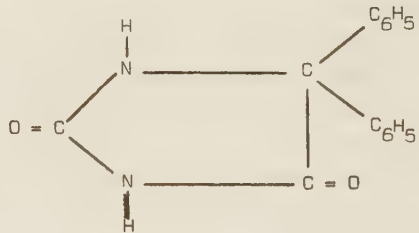
DIE ALLGEMEINE WIRKUNG DES HYDANTOIN IM KÖRPER

Die neurologische Hauptindikation für die Hydantoine sind die Epilepsie (Grand - mal - Anfälle) und die Trigeminusneuralgie. (In unserem Fall waren die Hydantoinpatienten durchwegs Epileptiker).

Die allgemeine Strukturformel lautet:



HYDANTOIN



DIPHENYLHYDANTOIN

DPH-Präparate werden peroral appliziert, wobei die durchschnittliche Tagesdosis 200 - 300 mg beträgt. Die in Deutschland gebräuchlichen Spezialitäten sind "Zentropil", das 100 mg DPH/Tablette enthält (Dosierung: 2 - 4mal täglich eine Tablette) und "Comital" mit 50 mg DPH/Tablette und 100 mg Prominal (Barbiturat) (Dosierung: 3 - 5mal 1/2 Tbl./Tag).

Nach HINE und KOZELKE werden 1 - 4% des DPH unverändert mit Urin ausgeschieden, 1 - 5% als DPH-Säure und 20 - 27% als Aminodiphenylelessigsäure. 65 - 70% des Medikaments konnten im Körper nicht wiedergefunden werden.

Über die Wirkungsweise als krampfhemmendes Mittel herrscht noch keine völlige Klarheit. TOMAN und TAYLOR (1954) ziehen eine Schwellenerhöhung für Reize auf das Nervengewebe in Betracht. Bei Tierversuchen zur indirekten

Hydantoinwirkung stellte TRIADAN (1968) folgendes fest: Prüfungen der Nebennierenrinde ergaben einen verminderten 17-Ketosteroidgehalt des Affenharnes nach 30tägiger Verabfolgung von 100 mg DPH/Tag und einen Wiederanstieg 30 Tage nach Absetzen der Medikation. Dagegen fand er eine erhöhte 17-Hydroxycorticoidkonzentration des Urins nach 30tägiger DPH-Applikation mit einem Abfall nach 30 medikamentfreien Tagen. Desgleichen waren die 17-Ketosteroidwerte im Harn der Epileptiker durchschnittlich sehr stark erniedrigt, wobei jedoch die Zahlen vor der DPH-Therapie nicht festzustellen waren.

Der Einfluß des Hydantoins
auf die Entstehung von Gingivahyperplasien

Zunächst scheint uns hier die Feststellung von großer Bedeutung, daß die Häufigkeitsrate an Gingivahyperplasien auch bei den Epileptikern signifikant hoch ist, die nicht mit Hydantoinpräparaten behandelt werden: Bei einer Reihenuntersuchung in der Epileptikerheilstätte Bethel wurde bei 16 von 48 Epileptikern (= 33,3%) ohne Hydantoinbehandlung eine Gingivahyperplasie festgestellt.

ALTER:	BIS 10 JAHRE	BIS 30 JAHRE	ÜBER 30 JAHRE	TOTAL
MÄNNLICH	2	6	1	9
WEIBLICH	2	5	0	7
TOTAL	4	11	1	16

Nach Berichten anderer Autoren schwankt der Prozentsatz der Gingivahyperplasien bei den Epileptikern ohne DPH-Medikation zwischen 60% (CADONI), 38% (COLLINS und TRY) und 12% (WEINLAND und WINDISCH). Hieraus ergibt sich eine deutliche Abhängigkeit der Hyperplasieentstehung von der Epilepsie als solcher, wenn man berücksichtigt, daß die Häufigkeit der idiopathischen GH in der Allgemeinbevölkerung 0,08% beträgt. (TRIADAN fand bei 22 Patienten mit einer idiopathischen GH in einer Untersuchungsreihe von 29.407 Patienten in einem Zeitraum von 10 Jahren).

Als weitere prädisponierende Faktoren gibt TRIADAN schlechte Mundhygiene und durch die Epilepsie bedingte Okklusionsanomalien an. Er kommt jedoch zu dem Ergebnis, daß nach Abzug all dieser Faktoren noch etwa 60% der Gingivahyperplasien auf das Hydantoin zurückzuführen seien. Der Einfluß des Hydantoin auf die Entstehung einer Gingivahyperplasie ist nach TRIADAN auch statistisch gesichert.

Weitere zahlenmäßige Zusammenhänge

a) Altersabhängigkeit

Die Mehrzahl der Autoren ist der Ansicht, daß die Entstehung einer Gingivahyperplasie vom Alter der Patienten abhängig ist (MERRIT, ESTERBERG, ROBINSON, ELMERING), d.h., Hyperplasien treten häufiger bei Kindern und Jugendlichen als bei älteren Patienten auf. (Das "kritische" Alter scheint nach einer statistischen Erhebung TRIADANs bei 30 Jahren zu liegen). Dazu sei allerdings bemerkt, daß das Ergebnis sehr stark von der Altersverteilung im Kollektiv abhängt.

Vergleich MOORE / HOFMANN

bezüglich der Altersabhängigkeit der Gingivahyperplasien:

MOORE		GINGIVAHYPERPLASIIEN		HOFMANN	
ALTER	BIS 30 JAHRE	ÜBER 30 JAHRE	BIS 30 JAHRE	ÜBER 30 JAHRE	
OHNE GH	2	15	7	33	
MIT GH	8	6	7	20	
TOTAL	10	21	14	53	

Das heißt: Bei MOORE weisen 80% der bis 30jährigen und 28% der über 30jährigen eine Gingivahyperplasie auf, während es bei uns 50%, bzw. 37,7% sind.

Wenn nun die Vermutung MOOREs stimmt, daß durch Hydantoin entweder eine Gingivahyperplasie oder eine Lungenfibrose hervorgerufen wird, könnte man annehmen, daß auch die Entstehung einer Lungenfibrose altersabhängig ist. Für beide Gegenüberstellungen, die obige sowohl für die folgende, muß man berücksichtigen, daß in MOOREs Kollektiv der Anteil der bis 30jährigen 33% ausmacht, während er in unserem Fall nur 19% beträgt.

Für die Altersabhängigkeit der Entstehung einer Lungenfibrose erhalten wir folgendes Bild:

MOORE		LUNGENFIBROSEN		HOFMANN
ALTER	BIS 30 JAHRE	ÜBER 30 JAHRE	BIS 30 JAHRE	ÜBER 30 JAHRE
OHNE LF	3	1	13	47
MIT LF	7	20	0	7
TOTAL	10	21	13	54

In Prozentwerten ausgedrückt ergibt sich: 70% der bis 30jährigen und 94% der über 30jährigen haben bei MOORE eine Lungenfibrose, gegenüber 0%, bzw. 13% bei uns.

Aus unserer Untersuchung, wie auch aus der von MOORE wird folgendes ersichtlich:

- 1) Mehr oder minder deutliches Absinken der Gingivahyperplasie bei der Patientengruppe über 30 Jahren und
- 2) deutliches Ansteigen der Fibrosenhäufigkeit in der Patientengruppe über 30 Jahren in beiden Fällen.

Wir können daraus ableiten, daß offenbar die Entwicklung einer Lungenfibrose unter Hydantoin nicht wie bei der Gingivahyperplasie bei jüngeren Patienten häufiger ist.

b) Geschlechtsabhängigkeit

Weiter könnte man an eine Geschlechtsabhängigkeit der Hyperplasie- und Fibroseentstehung denken. Für die Entwicklung von Gingiva-hyperplasien wird diese Möglichkeit in mehreren Untersuchungen abgelehnt (TRIADAN 1968). Über eine Geschlechtsabhängigkeit bei der Entstehung einer Lungenfibrose liegen keinerlei Berichte vor, allerdings könnte man geneigt sein, eine Geschlechtsunabhängigkeit zu fordern.

Der Vollständigkeit halber hier eine tabellarische Zusammenstellung, deren Aussagewert uns jedoch recht gering scheint. Die Frage bleibt offen.

MOORE	LUNGENFIBROSEN		HOFMANN	
-----	-----	-----	-----	-----
GESCHLECHT	MÄNNLICH	WEIBLICH	MÄNNLICH	WEIBLICH
MIT LF	18	9	9	2
OHNE LF	0	4	50	39
TOTAL	18	13	59	41

(bezogen auf 100 Patienten)

In MOOREs Kollektiv waren 57,8% der Patienten männlichen Geschlechts, wobei alle (100%) eine Lungenfibrose aufwiesen. Von den 42% Frauen hatten lediglich 69,3% eine Lungenfibrose.

In unserer Patientengruppe waren 59% Männer, von denen 15,2% einen Lungenbefund zeigten, während es bei den 41% Frauen 5% waren. (In diesen Prozentwerten sind die nicht-sicheren leichten Lungenfibrosen - zusammen 9% - mit eingerechnet.)

c) Abhängigkeit von der Dosis und der Behandlungsdauer

Statistischen Berechnungen von AAS zufolge scheint eine Abhängigkeit des Hyperplasieausmaßes von der Hydantoindosis und -Behandlungsdauer zu bestehen. Auch andere Autoren (JANZ, POLK, BERGMANN) teilen diese Ansicht. Eine ganze Reihe von Forschern (GROENEVELD, OSTERBERG, STAPLE, STERN) sprechen sich jedoch gegen einen solchen Zusammenhang aus.

In unserem Fall fehlt es an den exakten Daten, (vorher - nachher), um über eine solche Beziehung etwas Nützliches aussagen zu können, sowohl was die Gingivahyperplasie, als auch was die Lungenfibrose angeht.

Histologische Bild der Gingivahyperplasie

Nach TRIADAN gleicht das histologische Bild der hydantoinbedingten Gingivahyperplasie dem der idiopathischen. Aufgrund mehrerer Berichte zu diesem Komplex kann zusammengefaßt (TRIADAN) folgendes festgestellt werden:

- 1) Die Schleimhaut erscheint mächtig verdickt.
- 2) Das Epithel ist verbreitert
- 3) Das Bindegewebe ist durch mehr oder minder eiweißreiche Ödeme, durch erweiterte Blutgefäße und durch Infiltrate plasmazellulärer Lymphozyten und Granulozyten aufgelockert. Ein andermal sind breite Fibrillen und durchgeflochtene Gitterfasern zu beobachten. Es existieren alle Übergänge zwischen zellreichen faserarmen und zellarmen faserreichen Formen. Insgesamt erscheint das Bindegewebe fibrös umgewandelt, wobei die Fibroblasten zugunsten starker Kollagenfaserbündel zurücktreten.

P a t h o g e n e s e

Die Wirkungsmechanismen des Hydantoins auf das Zahnfleisch kann man in direkte und indirekte Wirkungen trennen:

Der für die mögliche Entstehung einer Lungenfibrose wichtigste direkte Effekt des Hydantoins ist der einer Bindegewebsstimulierung. SHAFER (1960) konnte mit DPH eine Stimulation auf explantierte Fibroblasten erreichen. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß durch Natriumbarbiturat, Harnstoff, Harnsäure, Alloxan und Allontoin ähnliche Effekte erzielt wurden. Dies ist um so bemerkenswerter, als viele Epilepsiepatienten zusammen mit DPH noch ein Barbiturat (Luminal, Prominal u.ä.) erhalten. SHAPIRO stellte auch bei Nicht-Epileptikern mit DPH-Behandlung eine beschleunigte Wundheilung des Zahnfleisches fest, was auch auf eine bindegewebsaktive Wirkung des DPH hindeutet.

Schließlich wird eine Ablagerung und Anreicherung des DPH in der Gingiva diskutiert, was aber aufgrund neuer Untersuchungen TRIADANs als widerlegt angesehen werden muß.

Die indirekten Wirkungen des DPH kann man in vier Hauptwege unterteilen, in nervale, hormonale, allergische und stoffwechselmäßige.

SIGMUND (1951) nimmt als Hauptvertreter der nervalen Therapie an, daß durch die Einwirkung des DPH auf das Mittelhirn die Krampfneigung herabgesetzt werde. Dadurch werde aber gleichzeitig eine andere neurovegetative Störung ausgelöst, die eine zentrale vasomotorische Beeinflussung umschriebener peripherer Körperabschnitte, nämlich der Parodontalgewebe, darstelle. SUNDER-PLASSMANN (1953) führt die Zahnfleischveränderungen generell auf Reizzustände mesenzephaler und diencephaler Parasympathikuskern zurück.

Die hormonale Pathogenese der Gingivahyperplasie wird vor allem durch eine Veröffentlichung SGARZINIIs gestützt, der unter 523 Parodontal-kranken in 40% der Fälle hormonale Störungen feststellte.

FALLZAHL

- 40 Unterfunktionen des Ovars, 29 in Menopause
- 46 Unterfunktionen, 2 Überfunktionen der Schilddrüse
 - 1 Unterfunktion, 4 Überfunktionen der Hypophyse
- 51 Unterfunktionen der Nebennierenrinde
- 25 Diabetes
 - 2 Unterfunktionen der Testes
 - 3 pubertätsbedingte hormonale Einflüsse
 - 3 hormonale Einflüsse in der Schwangerschaft

Weiter oben wurden bereits die Ergebnisse der Untersuchung TRIADANs erwähnt, der einen verminderten 17-Ketosteroidgehalt und einen erhöhten 17-Hydroxycorticoidgehalt im Affenharn unter DPH-Medikation fand. Außerdem waren die Nebennierenrindenschichten bei mit DPH behandelten Meerschweinchen mit statistischer Sicherheit breiter als bei Tieren, die Placebos erhielten. TRIADAN schloß daraus auf eine indirekte DPH-Wirkung auf das Parodontium über den Steroidhormonstoffwechsel.

Die allergische Genese der DPH-Hyperplasien tritt heute in den Hintergrund: Das klinische Bild entspreche "nicht dem akuten, exudativen, ödematösen und hämorrhagischen Entzündungstyp, wie er im allgemeinen bei allergischen Erscheinungen" auftrate (TRIADAN). Allerdings darf eine allergische Wirkung des DPH auf die Lunge nicht übersehen werden (Lupus erythematosus, Polyarthritidis nodosa, siehe dazu Teil A).

Die Stoffwechseltheorie, die eine Gingivahyperplasie auf einen DPH-bedingten Vitamin C-Mangel zurückführt, sei hier nur am Rande erwähnt.

Durch diese ätiologischen Ausführungen zur Wirkung des DPH auf die Gingiva sollten mögliche pathogenetische Zusammenhänge DPH - Lungenfibrose aufgezeigt werden; ob jedoch der eine oder der andere Mechanismus ursächlich am Entstehen einer Lungenfibrose beteiligt ist, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht genauer verfolgt werden.

Kann eine sichere Aussage über den Zusammenhang
DPH - Lungenfibrose gemacht werden?

Wir wollen hier noch einige Faktoren anführen, die grundsätzlich am Entstehen einer Lungenfibrose in unserem Patientengut mitbeteiligt sein könnten, bzw., die Diagnose "Lungenfibrose" erschweren, wenn nicht gar unmöglich machen.

- 1) Die Frage nach dem ungeklärten Einfluß der Epilepsie als solcher auf die Entstehung einer Lungenfibrose (analog zur Entstehung einer Gingivahyperplasie) und nach möglichen Nebenwirkungen anderer Medikamente auf die Lunge (Luminal, Prominal) wurde bereits aufgeworfen.
- 2) Das Röntgenbild kann zur sicheren Diagnose "Lungenfibrose" aus zweierlei Gründen nur in recht beschränktem Umfang beitragen:
 - a) Was BLAHA im "Handbuch der Radiologie" grundsätzlich zur Beurteilung einer Tuberkulose auf dem Röntgenbild ausführt, kann in jeder Weise auch für die der "Lungenfibrose" gelten. BLAHA schreibt hier u.a.: "..... die "Qualitätsdiagnose" (ist) vom Röntgenbefund her mit äußersten Risiken behaftet. Es lassen sich in vielen Fällen Näherungen angeben; die pathologisch-anatomische Qualitätsdiagnose aus dem Röntgenbild ist jedoch nur eine globale Qualitätsdiagnose, nur globale Annäherung. Was wahrgenommen werden kann, ist
 - das Vorhandensein einer normalen Struktur
 - die Verteilung
 - die Größe
 - die Konfiguration
 - die Dichte
 - die Veränderung

Es ist nicht nur so, daß die Verlaufskontrolle Entwicklungstendenzen, also prognostische Information liefert; vielfach werden im Verlauf die Befunde erst deutlich, bzw. retrospektiv wahrnehmbar. (...) Der Röntgenbefund ist nicht so sehr ein Weg zur Diagnose, sondern in seiner Bedingtheit und in seiner notwendigen Teilfunktion eine Entscheidungshilfe.

Von daher mag es verständlich werden, wenn wir mit der sicheren Beurteilung unserer "leichten" Lungenfibrosen äußerst vorsichtig waren. Wir hatten bei unserem Patientengut nur jeweils die neuesten Aufnahmen zur Verfügung (in den Fällen, wo überhaupt keine Aufnahme vorlag, ließen wir eigens eine anfertigen), d.h. also, wir können nichts über eine Veränderung, über eine etwaige Progredienz aussagen. Eine sichere Diagnose, nur an Hand des momentanen Röntgenbefundes, schien uns ohne "flankierende" Untersuchungen (Biopsie, Lungenfunktionstests u.ä., siehe weiter unten) als spekulativ. Wir haben deshalb bei unseren Prozentangaben die 7 leichten Befunde mit einem "Fragezeichen" versehen.

- b) Zum zweiten treten zahlreiche andere Krankheiten röntgenologisch ganz ähnlich wie die "Lungenfibrose" in Erscheinung. MOORE nennt folgende Möglichkeiten:

Histizytäre Retikuloendotheliose, Hämosiderose der Lunge, Polyzytämie, Sarkoidose, Histoplasmose, Coccidose, Sinobronchitis, Tracheobronchitis; allergische Krankheitsbilder, wie Bronchialasthma, angioneurotisches Ödem, ekzematoide Dermatitis, LÜFFLERS Syndrom; Kollagenkrankheiten, wie Polyarteriitis nodosa, Lupus erythematosus, Sklerodermie, Dermatomyositis; ebenso andere Hautkrankheiten, wie Erythema multiforme, Erythema nodosum; schließlich das HAMMAN-RICH-Syndrom und immunologisch bedingte Pneumopathien (BLAHA).

- 3) Um die Diagnose "Lungenfibrose" zu sichern, müßten Daten über eine Belastungsdyspnoe, einen Abfall des arteriellen O_2 -Druckes unter Belastung, die Herabsetzung der Diffusionskapazität, die Herabsetzung der statischen Compliance, sowie über die Vitalkapazität ohne Zeichen einer Bronchialobstruktion eingeholt werden. Eine Feststellung dieser Daten konnte in unserem Fall einmal aus technischen Gründen nicht erfolgen, und zum anderen wäre es außerordentlich schwierig gewesen, derartige Tests mit den zumeist schon recht debilen Epilepsiepatienten durchzuführen. Außerdem hatten weder MOORE noch wir die Möglichkeit zu b i o p t i s c h e n u n d h i s t o l o g i s c h e n U n t e r s u c h u n g e n .
- 4) Zum Schluß seien noch einmal die verschiedenen Entstehungsursachen einer "Lungenfibrose" zusammengestellt (nach URTHALER 1972):
- a) Fibrose als vorwiegend auf die Lunge beschränktes Leiden:
- Fibrose infolge unorganischer Staubexposition
 - Fibrose als Endzustand interstitieller Entzündungen
 - Interstitielle Fibrose nach Medikamentenschäden (Hexamethonium, Nitrofurantoin u.a.)
 - Fibrose als Folge einer allergischen Reaktion auf organische Stäube (Farmerlunge, Bagassose, Taubenzüchterkrankheit)
 - Fibrose als Folge ausgedehnter procedierend destruktiver Lungenprozesse (Tuberkolose, Wabenlunge bei Bronchiolitis obliterans, kleinzystische Lungenfibrose bei Mukoviscidose)
 - Strahlenfibrose

b) Fibrose als Teilmanifestation einer Allgemeinerkrankung:

- Fibrose als Folgezustand interstitieller Granulomatosen (Sarkoidose, Fibrose nach miliarer Lungen-Tbc, tuberkulöse Sklerose; nicht-cholesterinämische Xanthomatosen, wie eosinophiles Granulom, Morbus HAND - SCHÜLLER - CHRISTIAN, GLAUCHER, NIEMANN - PICK, ABT - LETTER - SIEWE; Amyliodose).
- Fibrose nach Kollagenosen
- Vorgetäuschte interstitielle Fibrose infolge Gerüstkarcinose.

ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil (B) unserer Ausführungen haben wir uns mit den allgemeinen Prinzipien und Mechanismen iatrogenen Krankheiten beschäftigt und dabei die Gesichtspunkte Arzt, Patienten und schädliche Umwelt des Patienten beleuchtet.

Im zweiten Teil (C) wurden dann die iatrogenen Lungenkrankheiten, gegliedert in die unter "B" genannten Aspekte behandelt. Wir haben dabei versucht, einen möglichst vollständigen Überblick über die in der Literatur bislang bekannten zahlreichen Nebenwirkungen ärztlichen Handelns auf die Lunge zu geben. Die einzelnen Krankheitsbilder wurden, soweit es möglich erschien, kurz in ihrem klinischen Verlauf vorgestellt, sowie deren experimentelle Grundlagen und Mechanismen, soweit sie erforscht sind, erläutert.

Den dritten Teil (D) bildet eine eigene klinisch-statistische Untersuchung zur Frage der Hydantoinnebenwirkungen auf die Lunge. Der Anstoß und Ausgangspunkt für unsere Überlegungen war dabei eine Veröffentlichung von MOORE (1959), der eine umgekehrte Beziehung zwischen der Entstehung einer Gingivahyperplasie und einer Lungenfibrose vermutete. 87% seiner 31 Patienten wiesen eine Lungenfibrose auf, wobei 35% (11) einen leicht-

ten und 52% (16) einen mäßigen bis deutlichen Befund zeigten.

In 50% der Fälle stellte er eine Gingivahyperplasie fest, wovon 19,3% mittlere bis schwere Befunde waren; oder anders ausgedrückt: In 17 Fällen (= 80,6%) lag keine oder nur eine leichte Gingivahyperplasie vor.

In unserer Untersuchung waren nur 67 von 100 Fällen zum Vergleich mit MOORE (zur Gegenüberstellung Lungenfibrose - Gingivahyperplasie) brauchbar, da wir bei 33 Patienten aus verschiedenen Gründen die Gingiva nicht beurteilen konnten. Dabei wiesen 11,9% (8 Fälle) eine Lungenfibrose auf, bei einem deutlichen Befund (= 1,5%) und 7 nicht sicheren, leichten Befunden (= 10,4%).

40,5% der Patienten hatten eine Gingivahyperplasie, bzw.: 80,6% hatten nur einen leichten oder gar keinen Befund.

Die von MOORE vermutete umgekehrte Beziehung zwischen der Entstehung einer Lungenfibrose oder einer Gingivahyperplasie unter Hydantoin konnten wir aufgrund unserer Zahlen also nicht bestätigen.

Die Häufigkeit der Gingivahyperplasien scheint jedoch in beiden Untersuchungen (50% bei MOORE, 40,5% bei uns) recht gut mit den Ergebnissen anderer Studien übereinzustimmen (Im Durchschnitt 40,9%).

Obwohl wir den sehr hohen Prozentsatz MOOREs an Lungenfibrosen nicht erreichen, bleibt noch ein beträchtlicher Unterschied zu der Häufigkeit des Auftretens idiopathischer Lungenfibrosen in der Allgemeinbevölkerung (0,2% nach UEHLINGER).

Es wurde dann die Frage behandelt, ob das Hydantoin allein für das Zustandekommen der Lungenfibrose verantwortlich zu machen sei, oder ob noch andere Faktoren mit hereinspielten:

- Am Beispiel der Gingivahyperplasie durch Hydantoin wurde dessen Wirkung am Gewebe beschrieben, wobei jedoch immer die Beantwortung der

Frage offenbleiben mußte, ob auf ähnlichem Wege auch eine Lungenfibrose entstehen könnte. Da eine Gingivahyperplasie in 33,3% der Fälle auch bei Epileptikern ohne Hydantoinbehandlung auftritt, scheint eine mögliche Abhängigkeit der Entstehung von Lungenfibrosen durch die Epilepsie als solche nicht ausgeschlossen.

Anhand einiger, bereits von anderen Autoren festgestellter zahlenmäßiger Zusammenhänge bei der Entstehung von Gingivahyperplasien haben wir versucht, diese Abhängigkeiten auch auf die Entstehung von Lungenfibrosen zu übertragen:

a) Altersabhängigkeit:

Während wir (in Übereinstimmung mit anderen Studien) in beiden Fällen bei den jüngeren Patienten ein recht deutliches Ansteigen der Gingivahyperplasiehäufigkeit nachweisen konnten (MOORE: 80% der bis 30jährigen und 28% der über 30jährigen hatten eine Gingivahyperplasie, bei uns waren es 50% bzw. 37,7%, wenn man die "leichten" Befunde mithinzurechnet), traf diese Abhängigkeit in beiden Fällen nicht zu (MOORE: 70% der bis 30jährigen und 94% der über 30jährigen mit Lungenfibrose, bei uns 0% bzw. 13%).

b) Um eine Geschlechtsabhängigkeit der Lungenfibrose unter Hydantoin reichten die Zahlen in beiden Fällen nicht aus. Für die Entstehung der Gingivahyperplasie lehnen die Autoren eine solche Beziehung ab.

c) Eine Abhängigkeit des Gingivahyperplasie- bzw. Lungenfibroseausmaßes von der Dosis und Dauer der Hydantoinbehandlung (Ob eine solche Abhängigkeit besteht oder nicht, darüber herrscht Uneinigkeit) nachzuweisen, ließen unsere Daten und technischen Möglichkeiten nicht zu.

Die Histologie der hydantoinbedingten Gingivahyperplasie wurde kurz beleuchtet, wobei sich keine Unterschiede zu dem Erscheinungsbild idio-pathischer Gingivahyperplasien ergaben.

Im Kapitel "Pathogenese" wurden die Wirkungsmechanismen des Hydantoins auf das Zahnfleisch erläutert, um damit mögliche Aspekte einer Hydantoinwirkung auf die Lunge aufzuzeigen. An direkten DPH-Wirkungen wurden eine Bindegewebsstimulierung sowie eine Ablagerung und Anreicherung des DPH in der Gingiva genannt. An Theorien über eine indirekte DPH-Wirkung an der Gingiva existieren eine nervale, eine hormonale, eine stoffwechselfmäßige und eine allergische Theorie, wobei letztere jedoch aufgrund des nichttypischen klinischen Bildes heute in den Hintergrund tritt.

Danach wurde die Frage aufgeworfen, ob eine sichere Aussage über den Zusammenhang DPH-Lungenfibrose gemacht werden könne, wobei wir vier Faktoren anführten:

- 1) Den ungeklärten Einfluß der Epilepsie als solcher, analog zur Entstehung einer Gingivahyperplasie.
- 2) Den ungeklärten Einfluß anderer Medikamente auf die Lunge.
- 3) Die Schwierigkeit "unsichere" Lungenfibrosen allein mit Hilfe des Röntgenbildes zu diagnostizieren. ("Es läßt sich nur eine globale Qualitätsdiagnose, nur eine globale Annäherung" (angeben) (BLAHA)).

Außerdem können verschiedene andere Krankheitsbilder ebenso zur Lungenfibrose und zum röntgenologischen Befund "bronchovaskuläre Zeichnungsvermehrung" oder "interstitielle Fibrose" führen.

- 4) Wir hatten weder Biopsien, noch Lungenfunktionstests, noch histologische Schritte zur Sicherung der Diagnose zur Verfügung.

Abschließend wurden noch einmal die verschiedenen Entstehungsursachen für eine Lungenfibrose aufgezählt. (nach URTHALER).

ERGEBNIS UND WERTUNG DER UNTERSUCHUNG

Wir kamen in dieser Untersuchung an Hand von 67 Fällen zu dem Ergebnis, daß

- 1) die Entstehung einer Lungenfibrose durch Hydantoin zwar nicht auszuschließen ist, jedoch keinesfalls in der von MOORE angegebenen Häufigkeit auftritt und
- 2) keine umgekehrte Beziehung zwischen den "Zielorganen" Lunge und Gingiva bezüglich einer hydantoinbedingten Bindegewebsproliferation besteht.

Es bleibt festzustellen, daß wir diese klinisch - statistische Untersuchung lediglich als Vorstudie und Anregung zu eingehenderen experimentellen Arbeiten auf dem Gebiet der medikamentösen Nebenwirkungen auf das Lungengewebe verstanden wissen wollen.

" Literaturangabe "

- Aas, E.: "Hyperplasia gingivae diphenylhydantoinea"
Acta odont. scand., Vol. 21 Suppl. 34, Oslo (1963)
- Ansell, G.: "Radiological manifestations of drug induced disease"
Clin. Radiol. 20 (1969), 133
- D' Arcy, P.F.; Griffin, J.P.: "Iatrogenic Diseases"
London, Oxford Univ. Press 1972
- Assem, E.S.K.: "Drug allergy", Hosp. Med. 2, 199 (1967)
- Assem, E.S.K. u. Schild, H.O.: "Detection of allergy to penicillin
and other antigens by in vitro passive sensitisation and
histamine release of human and monkey lung."
Brit. med. J., 3 (1968), 272
- Bauer, K.H.: "Das Krebsproblem" Springer-Verlag Berlin (1963)
- Baumgartner, H.; Müller, U. et al.: "Überempfindlichkeitsreaktionen
der Lunge auf Nitrofurantoin" Schw. med. Wschr. 100
(1970), 2206
- Beecher, H.K.: "The powerful Placebo", J.A.M.A. 159 (1955), 1602
- Berkheiser, S.W.: "Epithelial proliferation of the lung associated
with cortisone administration" Cancer (Philad.) 16
(1963), 1354
- Blaha, H.; Dold, U.: "Iatrogene Lungenveränderungen: Praxis der
Pneumologie" 12 (1973), 718
- Blaha, H.; Arneemann, W.: "Iatrogene Pleuraempyeme" Bruns Beitr.
z. klin. Chirurgie, 196, 4 (1958)

- Blaha, H.: "Handbuch der Radiologie" Springer-Verlag (1974)
- Bron, K.M. u. Mitarb.: "Oilembolism in lymphangiography. Incidence, manifestations and mechanism." Radiology, 80, 194
- Cadoni, U.: "Anu.Stomat." (Roma) 5, 221 (1956)
- Centea, A.; Maldin, T.: "Die Lungentuberkulose bei Magenresezierten." Zbl. f. d. ges. Tub.Forsch., 94 (1963/64).
- Collins, J.M. und Fry, B.A.: "Aust.dent.J." 5, 165 (1960)
- Cowden, J.W. and M.R. Abell: "Some effects of ultrasonic radiation on normal tissues." Exp. Molec. Path. 2 (1963), 367
- Davies, P.D.B.: "Drug-induced Lung disease." (1969) Brit. Dis. Chest, 63, 57-70
- Demole, M.; Rentchnick, P.: "Gastroenterologia" (Basel), 17, 84 (1955)
- Devadatta, P.R.; Gangadgavan, R.H.; Andrews, W.; Fox, C.V.; Ramakrishnan; J.B. Skelton; S. Velu: "Peripheral Neuritis Due to Isoniazid" (1960), Bull.Wld.Hlth.Org. 23, 587
- Doniach, I. et al.: "Lung changes during hexamethonium therapy for hypertension." Brit. Heart J. 16 (1954) 101-8
- Dysart, B.R.: "Death following ingestion of five grains of acetylsalicylic acid." Am.J.Med.Ass., 101 (1933) 446
- Eck, H.: "Nil nocere. Pneumothorax durch die Injektionsnadel." Münch. med. Wschr. 106 (1964) 243
- Eger u. Gregl, A.: "Die Strahlenpneumonitis. Experimentelle Grundlagen, Klinik und Therapie." Hippokrates, Stuttgart 1965

- Elmering, G.: Dtsch. zahnärztl. Zeitschr. 17, 218 (1962)
- Erdmann, G.: "Allergieprobleme im Kindesalter." J.A. Barth Verlag Leipzig (1960)
- Esselier, A.F.: "Die eosinophilen Lungenfiltrate." Handb. d. inn. Med., 4. Aufl., Bd. 4, S. 1443, Springer, Berlin 1956
- Esterberg, H.L.; White, P.H.: J. Amer. dent. Ass. 32, 16 (1945)
- Fenn, W.F.: "Air embolism in obstetrics and Gynecology." Am. J. Surg., 68 (1945) 100
- Fischer, G.W.: "Die Sorkomplikation der Aureomycintherapie im Lichte tierexp. Untersuchungen" Ber. allg. spez. Path. 35 (1957) 119
- Fischer-Wasels, B.: "Tödliche Lungenschrumpfung nach Gebrauch von Mentholöl" Frankfurt.Z.Path.44 (1933) 412
- Fisk, A.: "Anaphylaktoid reaktion to nitrofurantoin." New Engl. J. Med. 256 (1957) 1054
- Fliegenberg, H.W. et al.: "Migratory Pneumonia with eosinophilia associated with sulphonamide administration." Arch. intern. Med. 120 (1967) 85
- Froboese, C.: "Über Luftembolie der Milz. Ferner kurze Mitteilung über ein ungeklärtes Pneumopericard". Virchows Arch.path.Anat. 314 (1947) 39
- Geisler, L.: "Gefahren der Kortikoidbehandlung bei inaktiver Tuberkulose." Fortschr.Med. 82 (1964) 439
- Gell, P.G.H. u. Coombs, R.R.A.: "Clinical Aspects of Immunology" (1968) 2nd ed. Oxford: Blackwell

- Von Glahn, W.C.; Hall, J.W.; Sun, S.C.: "Arteritis in guinea pigs produced by emboli of cotton, resembling the arteritis of hypersensitivity." *Americ. J. Path.* 30 (1954) 1129
- Gloggengiesser, W.: "Experimentell-morphologische Untersuchungen über die Wirkung der Ultraschallwellen auf die Haut, Muskulatur, Herz und Lungen des Kaninchens." *Beitr. Path. Anatomie* III (1951) S. 457
- Gough, J.H. u. Mitarb.: "Pulmonary complications following lymphography." *Brit. J. Radiol.* 37, 416
- Graham, J.R.: "Methysergide for prevention of headache experience of 500 patients over three years." *New Engl. J. Med.* 270 (1964) 67
- Graham, J.R.: "Disorders associated with Methysergide." *New Engl. J. Med.* (1966) 367
- Graham, J.R.: "Drug-induced Diseases", S. 249, *Excerpta medica* Foundation, Amsterdam 1968
- Gruber, G.B.: "Zur pathologischen Anatomie der Periarteriitis nodosa." *Virchows.Arch.path.Anat.* 245 (1923) 123
- Hambach, R.: "Nil nocere. Lungenschäden nach intensiver Insusions- und Sauerstoffbehandlung." *Münchner med.Wschr.* 108 (1966), 424
- Hausmann, H.: "Über die Lungentuberkulose bei Magenresezierten, dargestellt am Krankengut d. Zentralkrankenhauses Gauting." *Med.Diss.MÜ.* (1969)
- Heard, B.E.: "Fibrous healing of old iatrogenic pulmonary oedema" ("hexamethonium lung") *J.Path.Bact.* 83 (1962) 159
- Heard, B.E. and Cook, R.A.: "Busulphan lung". *Thorax* 23 (1968) 187

- Hilden, T. et al.: "Fatal pulmonary changes during the medical treatment of malignant hypertension." Lancet, 2 (1958) 830
- Hine, C.H. u. Kozoelka, F.L.: J. Pharmakol. exp. Therap. 69, 290 (1940)
- Hoffbrand, B.I. u. Beck, E.R.: "Unexplained Dyspnoea and Shrinking Lungs in Systemic L.E." Brit. med. J. I., (1965) 1273
- Inman, W.H.W.; Vessey, M.P. et al: "Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives." Brit. med. J. 2 (1970) 203-9
- Israel, H.L. and Diamond, P.: "Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion due to nitrofurantoin sensitivity." New Engl. J. Med. 266 (1962) 1024-6
- Iverson, H.G.: "Influence of cortisone on frequency of tumor metastases." Acta.path.microbiol.scandinav. 41 (1957) 273
- Jaques, E.E. u. Marsial, G.G.: "A study of the incidence of cotton emboli." J.Techn.methods 32 (1951) 63
- Jick, H. et al.: "Venous thromboembolic disease and ABO blood type: A cooperative study." Lancet, i, (1969) 539-42
- Kalkoff, K.W.: "Zur Kenntnis der Candidamykose" Münch.med.Wschr. 100 (1958) 957
- Keighley, J.K.: "Iatrogenic asthma associated with adrenergic aerosols" Ann.intern.Med. 65 (1966) 985-95
- Kennedy, M.C.S.: "Bronchodilator action of detropine citrate with and without isoprenaline by inhalation." Brit med. J. 2 (1966) 916-17
- Kick, zitiert nach Wegmann: "Neues über Lungenmykosen" (siehe oben)

- Klinghoffer, J.F.: "Loefflers Syndrome following use of vaginal crem." Ann.intern.Med. 40 (1954) 343
- Kossel, A.: "Interstitielle Plasmazelluläre Pneumonie beim älteren Kind als Folge langdauernder Kortikosteroidbehandlung." Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 1133
- Kropp, R.: "Probleme der prophylaktischen Gabe von INH bei langfristiger Kortikosteroidtherapie." Med. Klin. 64 (1969) 2183
- Kyung Wan Min u. Györkey, F.: "Interstitial pulmonary fibrosis, atypical epithelial changes bronchiolar cell caecinoma following Busulphan Therapy." Cancer (Philad.) 22 (1968) 1027
- Lee, S.L. u. Siegel, M.: "Drug-induced diseases." (1968) Vol. 3 S. 239, Excerpta medica foundation, Amsterdam
- Leonhardt, T.: "Family studies in systemic L.E." Acta med. scand. Suppl. (1964) 416
- Levine, H. and Cugell, D.W.: "Blunt-end needle biopsy of pleura and rib." A.M.A. Arch. Int. Med. 109 (1962) 62
- Ludwig, H.: "Die 'Pille' - Hämostase - Gefäßkomplikationen." Fortschr. Med. 88 (1970) 41
- Lundsgaard-Hausen, P.: "Masking of signs and symptoms in antibiotic therapy. The drawbacks of antibiotic prophylaxis. Drug-induced diseases." Netherlands, Royal Van Gorum Ltd. (1962)
- Merrit, H.H.: N.Y.St.J.Med., 46, 2629 (1946)
- Moore, M.T.: "Pulmonary changes in Hydantoin Therapy." J.A.M.A. 171 (1959) 1328-33
- Mortensen, J.D.; Hill, G. and Smith, S.M.: "Bakterial contamination of oxigen used in cardiopulmonary bypass." J. Thor. and Cardiovasc. Surg. (1961) 675

- Müller, C.: "Periarteriitis nodosa - Asthma bronchiale -
Jododerma tuberosum." Acta med. Scand. 136 (1950) 378
- Müller, G.: "Interstitielle plasmazelluläre Pneumonie nach Kortikosteroidbehandlung." Frankfurt. Z.Path. 70 (1959/60) 657
- Müller, P.H.: "Recidivierende Lungenembolien nach sekundärer Thrombose der Pulmonalarterien bei Einnahme eines oralen Ovulationshemmers." Schw. med. Wschr. (1965) 1367
- Müller, U. u. Hoigne, R.: "Lunge und Nitrofurantoin" Dt.med.Wschr. (1971) 955
- Nasseri, M.; Bücherl, E.S.: "Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Strukturänderung der Lunge nach Einwirkung hohen Sauerstoffdruckes" Virchows Arch. path. Anat. 341 (1966) 148
- Nicklaus, T.M. u. Snyder, A.B.: "Nitrofurantoin pulmonary reaction" Arch. intern. Med. 120 (1968) 151
- Nissen-Oruey, C.: "Iatrogene Fremdkörperembolie" Münchner med. Wschr. 108, (1966) 788
- Oakley, C. u. Somerville, J.: "Oral contraceptives and progressive pulmonary vascular disease" Lancet (1968) I, 890
- Pepys, J. et al.: "An iatrogenic autoantibody: immunological responses to pituitary snuff in patients with diabetes insipidus" Clin. Exp. Immunolog., I (1966) 377
- Pichotka, J.: "Über die histologischen Veränderungen der Lunge nach Atmung von hochkonzentriertem Sauerstoff im Experiment" Beitr. Path. Anat. (1941) 381
- Preston u. Barr (1964) sowie Goodman (1964) zitiert nach D' Arcy und Griffin, S. 57, Kap. 6
- Robinson, L.J.: Amerik. J. Psychiatr. 98, 231 (1942)
- Roos, B. und Keller, H.: "Pneumozüstispneumonie nach Kortikoidtherapie" Path. Mikrobiol 23 (1960) 277

- Rossier, P.H. u. Wegmann, T.: "Pilzkrankungen als Komplikation anti-biotischer Behandlung unter bes. Berücksichtigung der Lungenmykosen." Wien. med. Wschr. 103 (1953) 358
- Rossier, P.H.: "Antibiotica und Mykosen." Helv. med. acta 19 (1952) 261
- Rossier, P.H. u. Bühlmann, A.: "Eine Ölpneumonie nach jahrelangem Gebrauch von flüssigem Paraffin als Nasentropfen." Schw. med. Wschr. 79 (1949) 685
- Roth, F.: "Jodipinschäden der Lungen (Ölpneumonie)." Frankf. Z. Path. 74 (1964) 146
- Samter, M. u. Beers, R.F.: "Intolerance to Aspirin" Ann. intern. Med. 68 (1968) 975
- Sandritter: Histopathologie, Schattener Verl. (1971)
- Schettler, G.: "Innere Medizin" Thieme Verlag (1969)
- Schreiner, L.: "Nil nocere. Fehler und Gefahren bei der Erkennung und Exstruktion von Fremdkörpern aus dem Ösophagus und den unteren Luftwegen." Münchner med. Wschr. 110 (1968) 2645
- Selberg, W.: "Die Gefahren der modernen medikamentösen Therapie in pathologisch-anatomischer Sicht." Münchner med. Wschr. 105 (1963) S. 2165
- Shafer, W.G.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 104, 198 (1960)
- Shapiro, M.: Exp. med. Surg. 16,41 (1958)
- Siebenmann, R. u. Wegmann, T.: "Generalisierte Mukormykose." Schw. med. Wschr. 98 (1968) 537
- Siegmund, H.: Dtsch. zahnärztl. Z., 6, 6 (1951)

- Silber, R. u. Clerkin, E.P.: "Pulmonary edema in acute heroin poisoning." Am.J.Med. 27 (1959) 187
- Spain, David M.: "Iatrogene Krankheiten." Thieme Verlag Stuttgart (1967) S. 4
- Spain, D.M.: "The association of terminal bronchiolar carcinoma with chronic interstitial inflammation and fibrosis of the lungs." Am. rev. tuberc. pulmon. dis. 76 (1951) 559
- Spain, D.M.; Molomut, N. u. Haber, A.: "Biological studies on cortisone in mice." Science 112 (1950) 335
- Spain, D.M. and Molonurt, N.: "Effect of cortisone on inflammation in mice." Am. J. Clin. Path. 22 (1952) 944
- Spencer, H.: "Pathology of the Lung." New York. The Mac Millan Co. (1962)
- Staemmler, M.: "Die Kreislauforgane" in: Lehrbuch der spez. path. Anatomie (Kaufmann-Staemmler) Bd. I, de Gruyter, Berlin (1955)
- Steger, C.: "Natriumthiosulphat, eine gefäßwandschädigende Substanz." Schw. Z. allg. Path. 16 (1953) 190
- Stofer, A.R.: "Lungenschädigung durch feste und flüssige organische Substanzen." Path. Microbiol. (Basel) 24 (1961) 107
- Stroh, J.E u. Olinger M.T.: "Air embolism". Americ. J. Obst. Gynec. 35, (1938) 711
- Sumner u. Mitarb.: "Fatal acute iodism after bronchography." (1951) Thorax 6, 193
- Sunder-Plassmann, P.: "Sympathikuschirurgie" Thieme, Stuttgart (1953)
- Sweeny u. Bagenstoss zitiert nach G. Hieronymi, in Z.f.allg.Path. (1959) S. 107

- Symmers, W.S.C.: In 'Sensitivity Reactions to drugs', S. 209,
Hrsg.: M.L. Rosenheim u. R. Multon. Oxford Blackwell
- Symmers, W.S.C.: "Angiitis und andere generalisierte Krankheiten des
Bindegewebes infolge Medikamenteneinwirkung."
Proc. roy. Soc. Med. 55 (1962) 20
- Thurner, J.: "Iatrogene Pathologie." Urban u. Schwarzenberg München (1970)
- Thurner, J.: "Iatrogene Pathologie." Urban u. Schwarzenberg, München
(1970) S. 186/86
- Toman, J.E.P. u. Taylor, J.D.: "Wirkungsart und Stoffwechsel der
Antiepileptika" in Arzneimittelforschung 4 (1954) 3
- Totten, R.S. and Moran, T.J.: "Cortisone and atypical pulmonary
'Epithelial' hyperplasia-effects of pretreatment with
cortisone on repair of chemically damaged rabbit lungs."
Am. J. Path. 38 (1961) 578
- Triadan, H.: "Die parodontalen Nebenwirkungen der chronischen Hydan-
toinbehandlung."
- Tunnerhoff u. Schwabe: "Die Kortikoide in der Behandlung der Lungentu-
berkulose." Beitr. Klin. Tuberc. 123 (1961) 335-349 u. 350-369
- Uehlinger, A.; Fuchs, W.A.; Büttlmann, A.; Uehlinger, E.: Dtsch. med.
Wschr. 85 1829 (1960)
- Vischer, W.: "Veränderungen des Lungengewebes nach Bronchographien mit
Joduron B." Schweiz. med. Wschr. 81 (1951) 54
- Wagenknecht: "Retroperitoneale Fibrose nach Methysergidtherapie."
Münchener med. Wschr. (1972) 585
- Warthin, T.A.: "Reactivation of pulmonary tuberculosis in relation
to subtotal gastrectomy for peptic ulcer."
Am. J. Med. Sc. 225 (1953) 421

Wegmann, T.: "Diagnose und Therapie der Pilzkrankungen der Lunge."
Schweiz. med. Wschr. 83 (1953) 687

Wegmann, T.: "Klinik der Lungenmykosen." Schweiz. med. Wschr. 98
(1968) 1404

Wegmann, T.: "Neues über Lungenmykosen." Schweiz. med. Wschr. 98
(1968) 374

Weinland, W.L.; Windisch, M.: Nervenarzt, 20, 421 (1949)

Wolf, J., et al.: "Nitrogen mustard and steroid hormones in treatment
of inoperable bronchogenic carcinoma."
Am. J. Med. 29 (1960) 1008

Zollinger, H.U.: "Radiohistologie und Radio-Histopathologie"
im Handbuch der allg. Pathologie, X/I, S. 127
Springer, Berlin 1960.

Herrn Prof. med. H. Blaha bin ich für die Überlassung des Themas, für die Beurteilung der Röntgenaufnahmen und für die Korrektur der Arbeit zu herzlichem Dank verpflichtet.

Mein herzlicher Dank gilt auch dem Leiter der pulmonologischen Abteilung des Bezirkskrankenhauses Haar bei München, Herrn Dr. Weidenmann, für seine äußerst kollegiale Hilfe bei der Beschaffung der Röntgenaufnahmen eines Großteils unseres Patientengutes.

Auch Herrn Dr. Böhmländer möchte ich für die Untersuchung der Patienten aus dem Krankenhaus Gabersee (Wasserburg/Inn) sehr herzlich danken.

LEBENS LAUF

Am 17.7.1949 wurde ich, Andreas, Johannes, Heinrich Hofmann, als Sohn des Dr. med. Anton-Christian Hofmann und seiner Ehefrau Christine Hofmann, geb. Menges, in München geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in München, 1959 wechselte ich in das Münchener Wilhelmsgymnasium, das ich sechs Jahre, bis 1966, besuchte. Von 1966 bis 1968 war ich Schüler des Benediktinergymnasiums Ettal, wo ich am 23.7.1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1968/69 wurde ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München immatrikuliert und studierte Medizin. Am 7.10.1969 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 14.3.1971 die ärztliche Vorprüfung in München.

Am 18.12.1974 beendete ich das medizinische Staatsexamen nach zwölfsemestrigem Studium an der Münchener Universität.

